

Postverlagsort Berlin

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

FUHNER-WIELANDS
SAMMLUNG VON VERGIEFTUNGSFÄLLEN

**UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
UND
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR GERICHTLICHE
UND SOZIALE MEDIZIN**

HERAUSGEGEBEN VON
B. BEHRENS **H. OETTEL**
KIEL LUDWIGSHAFEN/RH.
K. WAGNER
MAINZ

17. BAND, 4. HEFT
MIT 16 TEXTABILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 19. MÄRZ 1959)



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GOTTINGEN · HEIDELBERG
1959

Archiv für Toxikologie
Föhner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen

Begründet 1930 von H. Wieland unter Mitwirkung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft. Band 1—14 unter dem Titel „Sammlung von Vergiftungsfällen“ redigiert von Band 1—4 von H. Föhner, von Band 5—15/2 von B. Behrens. Verlag F. C. W. Vogel, Leipzig-Berlin, ab Band 11 (1941) Springer, Berlin.

Archiv für Toxikologie. Föhner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials in Heften, die zu Bänden zusammengefaßt werden. Der Preis des Bandes beträgt DM 78.—

Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. B. Behrens, (24) Kiel, Hospitalstraße 20,
für Arbeiten allgemein toxikologischen Inhalts

Professor Dr. H. Oettel, (22b) Ludwigshafen/Rh., Gewerbehygienisch-
Pharmakologisches Institut der BASF,
für Arbeiten gewerbetoxikologischen Inhalts

Professor Dr. K. Wagner, (22 b) Mainz, Langenbeckstraße 1,
für Arbeiten forensischen Inhalts

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlags nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 50 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist.

Wir bitten, die Hinweise auf der 3. Umschlagsseite zu beachten.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301

17. Band

Inhaltsverzeichnis

4. Heft

Seite

HALLERMANN, W., und O. PRIBILLA, Tödliche Vergiftungen mit Phosphorwasserstoff. Mit 8 Textabbildungen	219
GROETSCHEL, H., und D. SCHÜRMANN, Gruppenerkrankung bei der Anwendung von Äthylenglykolmonomethyläther als Lösemittel in einer Druckerei	243
TRAUTMANN, H., u. J. RATH, Hirnelektrische Untersuchungen bei Thalliumvergiftungen. Mit 3 Textabbildungen	252
NEUGEBAUER, W., Spätfolgen nach Thalliumvergiftung	259
NEUGEBAUER, W., Neurologische Krankheitsbilder nach Quecksilbervergiftung	263
GRAHMANN, H., Schizoforme Psychose durch Preludin ?	268
FRETWURST, F., und K. H. MINECKE, Eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des Kohlenoxydhämoglobin im Blut. Mit 4 Textabbildungen	273
FREY, H.-H., Zur Spezifität der Murexid-Reaktion nach HANDBORF auf Barbitursäure-Derivate	284
DRESSLER, A., M. MÜLLER und H. SCHÖNFELD, Über die Isolierung reiner Barbiturate im Verlauf der chemisch-toxikologischen Analyse. Mit 1 Textabbildung	286
DRESSLER, A., Ein papierchromatographischer Nachweis von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin (Noludar, Methyprylon)	293

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. W. HALLERMANN)

Tödliche Vergiftungen mit Phosphorwasserstoff

Von

W. HALLERMANN und O. PRIBILLA

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Juni 1958)

Vergiftungen mit gasförmigem Phosphorwasserstoff werden zwar gelegentlich in der Literatur mitgeteilt. Im Gegensatz zu der wesentlich besser erforschten Phosphorvergiftung sind aber nähere Einzelheiten und auch histologische Befunde am Menschen bisher kaum exakt beschrieben worden.

Tödliche Vergiftungen mit dem gasförmigen Phosphorwasserstoff, den wir zu den toxischsten unserer Industriegase rechnen müssen, entstehen einmal beim Arbeiten mit durch Calciumphosphid verunreinigtem Calciumearbid, zum anderen bei unsachgemäßem Transport und Lagerung von Ferrosilicium und zum dritten seit etwa den 30er Jahren bei der Anwendung des gasförmigen Phosphorwasserstoffs im sog. Delicia-Verfahren. Bei diesem Verfahren wird aus Aluminiumphosphid unter der Einwirkung der Luftfeuchtigkeit gasförmiger Phosphorwasserstoff frei, der dann im Getreide die zu bekämpfenden Schädlinge tötet. Dieses Verfahren wird in ausgedehntem Maße zur Bekämpfung des Kornkäfers verwendet und ist gerade auf diesem Gebiet unentbehrlich.

Wegen der relativen Seltenheit tödlicher Vergiftungen des Menschen mit Phosphorwasserstoff rechtfertigt sich die Mitteilung von drei gleichzeitig aufgetretenen Todesfällen anlässlich der Durchgasung eines Kornspeichers im Delicia-Verfahren. Dabei wird auch auf die Besonderheiten der Entstehung der Vergiftung sowie die zu erhebenden pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde unserer Fälle im einzelnen einzugehen sein.

Am 12. 2. 57 erkrankte der 59 Jahre alte A. M. nach Rückkehr von seiner Arbeit gegen 8.00 Uhr morgens mit Übelkeit und Frostgefühl. Die Beschwerden waren so stark, daß er sich hinlegen mußte. Im Laufe des Tages kam es zu wiederholtem Erbrechen, so daß gegen Nachmittag der Hausarzt benachrichtigt wurde.

Dieser kannte den Patienten seit 1948. Der Patient hatte seinerzeit einen Unfall mit einem Hämatothorax, anschließenden Pleuraverwachsungen und Verschwartungen erlitten. Es war danach zu chronischem Husten und Atembeschwerden gekommen, die auch zur vorzeitigen Invalidisierung geführt hatten. 1949 erlitt M. einen weiteren Unfall und ab April 1954 hatte der Patient zusätzlich

Herz- und Gelenkbeschwerden bekommen. Der Puls war damals unregelmäßig sowie mäßig beschleunigt. Auch durch die Behandlung mit Strophanthin und Digitalis war er nie mehr zu regulieren gewesen, so daß der Patient ständig gekränkelt habe. Vom 22.4. bis 22.5.56 hat M. dann noch eine Bronchopneumonie durchgemacht, die klinisch behandelt wurde. Damals handelte es sich um einen peribronchitischen Prozeß bei ausgedehnten Verschwartungen beider Pleurablätter mit Verdacht auf eine Druckerhöhung im kleinen Kreislauf durch die es zu zeitweiligem Vorhofflimmern gekommen sei. Wegen des Myokardschadens hat der Patient vom Hausarzt auch ständig Pandigal bekommen. Der Patient war im übrigen als wehleidig bekannt.

Bei dem Krankenbesuch am 12.2.57 fiel dem Hausarzt die fahle Blässe des Gesichtes auf. M. klagte dem Arzt über Übelkeit und Erbrechen. Bei der Herz- und Blutdruckkontrolle wurde kein vom üblichen abweichender Befund festgestellt. In der Annahme eines akuten Magen-Darmkatarrhs wurde Apfeltee und Haferschleimdiät verordnet. Die Vermutung, es handele sich um eine Erkrankung des Magen-Darmtraktes verstärkte sich, als er vom Patienten hörte, daß am Abend vorher Fleischsuppe gegessen worden sei. Ihm war bekannt, daß die Familie wegen der schlechten wirtschaftlichen Verhältnisse öfters Abfallfleisch kaufte. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich trotz der Diät weiter und das Erbrechen hörte ebenfalls nicht auf.

Am Abend des 12.2. klagte dann auch die Ehefrau des M. über eine auffällige Müdigkeit.

Am 13.2. konnte Frau M. jedoch noch vormittags ihrer Arbeit nachgehen, während ihr Mann sich immer noch nicht besser fühlte. Gegen 9.30 Uhr bereits äußerte Frau G. M. jedoch zu ihrer Tochter, „es finge jetzt auch mit ihr an, denn sie habe bereits erbrechen müssen“. Gegen 11.00 Uhr morgens mußte auch die Ehefrau des M. sich niederlegen, nachdem sie den Arzt telephonisch von ihrem Zustand benachrichtigt hatte. Dabei fragte sie am Telephon, ob die Krankheitssymptome (Erbrechen und Übelkeit) mit einer kurz zuvor durchgeführten Vergasung der Speicherräume neben ihrer Wohnung in Verbindung stehen könnten. Der Hausarzt konnte hierzu nicht Stellung nehmen, da er den Eindruck hatte, die Symptome rührten von einer akuten Gastroenteritis her. Daher traf er telephonisch die gleiche Verordnung wie bei Herrn M.

Nach späteren Schilderungen der Tochter der beiden Eheleute legte sich Frau M. dann gegen 11.00 Uhr morgens ebenfalls hin. Auch Frau M. mußte nunmehr während des ganzen Tages erbrechen. Während des Tages war dann die 4jährige Enkelin der beiden ebenfalls häufig im Zimmer. Gegen 20.30 Uhr ging es Herrn M. etwas besser, während Frau M. bereits fest eingeschlafen war. Die Tochter der später Verstorbenen sah nachts gegen 23.00 Uhr noch einmal nach und bemerkte, daß nun auch Herr M. schlief.

Gegen 24.00 Uhr erkrankte dann die 4jährige Enkelin I. B. mit Erbrechen. Um diese Zeit sah die Tochter der Eheleute M. noch einmal nach und bemerkte, daß ihre Mutter stöhnte und auffallend blaß aussah. Herr M. habe dagegen etwas besser ausgesehen und habe noch geäußert, „er sei wohl über das Schlimmste weg“. Auf Bitten von M. hat die Tochter dann noch das Fenster mit einer Decke zugehängt.

Während der ganzen Nacht mußte die 4jährige I. B. wiederholt erbrechen.

Am Morgen des 14. 2. 57 gegen 7.30 Uhr wurden die Eheleute M. dann tot nebeneinander auf ihrer Couch liegend aufgefunden. Der hinzugerufene Arzt fand um 8.00 Uhr morgens die Totenstarre noch nicht vollständig ausgeprägt.

Irgendwelche ernsteren früheren Erkrankungen der Ehefrau G. M. sind mit Ausnahme von peripheren Kreislaufstörungen und Sehstörungen nicht bekannt geworden.

Das am 20. 6. 52 geborene Kind I. B. war ebenfalls vorher nie ernstlich krank. Am 14. 2. 57 morgens stellte der Hausarzt eine hochgradige Blässe und cyanotische Verfärbung der Wangen fest. Da das Kind seit dem 13. 2. 57 ebenfalls an Erbrechen litt und der Puls fadenförmig und kaum zu fühlen gewesen war, wies der Arzt das Kind sofort in klinische Behandlung ein.

Aus der uns freundlicherweise überlassenen Krankengeschichte (für die Überlassung der Krankengeschichte sei an dieser Stelle Herrn Chefarzt Dr. HEINEMEIER herzlich gedankt) geht hervor, daß das Kind am 14. 2. 57 wegen des Verdachtes einer Intoxikation zur Aufnahme gekommen war. Bei dem 5jährigen Mädchen fiel neben peripherer Auskühlung eine verstärkte Blässe des Gesichtes mit etwas cyanotischen Wangen und Lippen auf. Das Kind war ansprechbar, motorisch sehr unruhig und kollapsgefährdet. Nach Sauerstoffbeatmung wurde Ricinus-Kohle gegeben. Wegen der Anamnese mit Erbrechen wurde eine Infusion angelegt und zwecks Stützung des peripheren Kreislaufs Veriazol gegeben. Besonders nach der Infusion schien sich das Befinden zu bessern. Das Kind beruhigte sich und nahm Nahrung zu sich. Pulmonal und über dem Herzen fand sich klinisch nichts Auffälliges. Der Leib war weich, ohne Abwehrspannung. Darmgeräusche waren vorhanden, Leber und Milz nicht tastbar. Neurologisch fiel neben schwach auslösbarer Beinreflexen ein deutlich positiver Babinski rechts auf, der auch spontan beim Bestreichen der linken Fußsohle zu erkennen war.

In den frühen Morgenstunden des 15. 2. erfolgte heftiges Erbrechen. Danach bestand eine bleibende stärkere Kollapsneigung, schneeweißes Munddreieck, Akro- und Lippencyanose sowie Tachypnoe. Erst präfinal traten vermehrt mittelblasige RG über beiden Lungen auf. Der Leib zeigte nun kahnartige Einziehung, der Kopf wurde weit in den Nacken

gelegt. Es ließ sich jedoch keine Nackensteifigkeit nachweisen. Alle Gliedmaßen waren frei beweglich. Erneute Infusion von 300 ml Sero-fundin, Einleitung einer Cortisonbehandlung und Gaben von erst Cardiazol, später Lobelin blieben wirkungslos. Der Exitus letalis trat unter Versagen der Atmung und Atemlähmung ein, wobei besonders intra finem schaumiges Expektorat aus dem Munde floß.

Da inzwischen aus den Ermittlungen der Kriminalpolizei bekannt geworden war, daß am 11. 2. 57 in dem unmittelbar neben der Wohnung der Eheleute M. und der Eheleute B. gelegenen Kornspeicher eine Schädlingsbekämpfung durchgeführt worden war, und die Tochter der verstorbenen Eheleute geäußert hatte, daß dabei „immer ein unangenehmer Geruch aufgetreten“ sei, wurde eine gerichtliche Leichenöffnung angeordnet. Gleichzeitig wurde aber wegen des Genusses der Fleischsuppe am Abend des 11. 2. 57 und der Diagnose des Arztes an eine Nahrungsmittevergiftung gedacht.

Bei der am 15. 2. 57 vom Institut aus durchgeföhrten gerichtlichen Sektion der Leichen (Prof. Dr. ILLCHMANN-CHRIST, Dr. BESCHORNER) konnten folgende Befunde erhoben werden:

A. Die Leiche des 59 Jahre alten A. M. war 1,66 m groß und befand sich in gutem Ernährungszustand. Die Livores waren bei blasser Haut an den abhängigen Partien blaurot, zum Teil jedoch von auffallend hellroter Farbe. Die Totenstarre war noch voll erhalten. Sonst war äußerlich keinerlei auffälliger Befund zu erheben. An inneren Befunden zeigte das Herz eine stärkere Erweiterung beider Herzkammern mit teils locker geronnenem, teilweise auch speckhautgerinnselfältigem Blut in der rechten Kammer und im rechten Vorhof. Vor allem die Vorhöfe waren hochgradig erweitert. Das Myokard war im ganzen schlaff, etwas brüchig und auf der Schnittfläche etwas grauötlich-bläulich, fleckig und teilweise blaß. Es bestand eine mäßige Coronarsklerose. Es fand sich eine erhebliche Pleuraverschwartung vor allem links. Kehlkopf und Lufttröhrenschleimhaut zeigten eine deutliche Cyanose und Auflockerung. Die Lungen zeigten eine mäßige Randblähung und waren auf dem Schnitt bräunlich-grau-rot, blut- und flüssigkeitsreich. Den Schnittflächen entströmte ein leichter alkoholischer, aber auch etwas stechend zu empfindender Geruch. Es bestand eine mäßige Pulmonalsklerose. Bei Eröffnung der Bauchhöhle fiel sofort ein ausgesprochen alkoholischer Geruch auf mit einer deutlich stechenden Komponente, die den Obduzenten fast an „Salmiakgeist“ erinnerte. Der Mageninhalt roch etwas nach Alkohol. Die Magenschleimhaut war etwas gelblich verfärbt und zum Teil auch bräunlich angedaut. Auch die Duodenalschleimhaut war deutlich gelblich verfärbt. Die Leber war mittelgroß, von etwas weicher, teigiger Konsistenz und auf der Schnittfläche von auffallend gelblich-grünlichem Grundton und einer stärkeren Erweiterung der Gefäße. Der Blutgehalt war nicht vermehrt, die Läppchenzeichnung deutlich. Die Schleimhaut von Dünnd- und Dickdarm war ebenfalls stärker gelblich verfärbt. Die Oberfläche der Nieren war von eigentlich lehmiger Farbe mit bräunlich-gelblichem Einschlag. Auf dem Schnitt war die Rinde rötlich-bräunlich verfärbt mit einem Stich ins Ziegelrote, es bestand eine trübe Schwellung. Der Blutgehalt erschien insgesamt erhöht. An der Milz war makroskopisch kein ungewöhnlicher Befund zu erheben. Auch bei Eröffnung der Schädelhöhle ließ sich ein deutlich stechender, beizender, die Bindehäute reizender Geruch feststellen. Die weichen Hirnhäute zeigten eine

starke Füllung der Blutgefäße. Das Gehirn war im ganzen etwas groß bei verstrichenem Relief. Es bestand das Bild einer trockenen Hirnschwellung.

B. Die Leiche der 49 Jahre alten G. M. maß 1,60 m und war von mittelkräftigem Körperbau und gutem Ernährungszustand. Auch hier war die Haut sehr blaß, die Livores blaurot. Der Rigor war auch hier voll erhalten. Die Skleren zeigten eine deutliche Gelbfärbung. Die Herzkammern waren deutlich erweitert. Es fand sich in ihnen flüssiges und nur wenig locker geronnenes Blut bzw. Speckhautgerinnsel. Die Coronarien waren völlig zart und gut angelegt. Die Muskulatur war mittelkräftig, auf dem Schnitt trüb-grau-rot, teilweise gefleckt. Die Schleimhaut des weichen Gaumens und des Kehlkopfeinganges war bläulich gequollen und mit Schleim bedeckt. Die Lufttröhre enthielt reichlich grau-weißen Schleim bei gelblicher Verfärbung und Quellung ihrer Schleimhaut. Die Lungen waren hochgradig gebläht, an der Oberfläche grau-blau und grau-rötlich, am Unterlappen blau-rot. Die Schnittflächen waren sehr blutreich mit vermehrtem Saftgehalt. Ihnen entströmte ein etwas stechender, die Schleimhäute reizender Geruch. Der Magen enthielt etwa 150 cm³ einer bräunlich-grünlichen Flüssigkeit, der ebenfalls ein stechender Geruch entströmte. Die Magenschleimhaut war zart, aber deutlich gelblich verfärbt, ebenso wie die Duodenalschleimhaut. Die Leber war von mittlerer Konsistenz, an ihrer Oberfläche bräunlich-grau-bläulich gefärbt. Auf der Schnittfläche war sie trüb und geschwollen, grau-gelblich mit verwischter Läppchenzeichnung und von nur mittlerem Blutgehalt. Die Milz war groß und schlaff, auf der Schnittfläche auffallend fleckig-grau-rötlich mit dunkelroten Herden ohne erkennbare normale Zeichnung und ohne vermehrten Blutgehalt. Die Nieren waren mittelgroß, weich und schlaff. Die Oberfläche war grau-rötlich mit starker Füllung der kleinen Gefäße, die Schnittflächen blutreich mit nur verwischter Zeichnung bei gelblich-rötlicher Verfärbung und trüber Schwelling. Die Schleimhaut des Dünndarms war insgesamt von eigentümlich bräunlich-gelblicher Färbung. Die Meningen wiesen eine starke Gefäßfüllung auf. Das Furchen- und Windungsrelief des Gehirns war deutlich verstrichen, die Rinde mittelbreit bräunlich, die Marksubstanz feucht mit reichlich zerfließenden Blutpunkten.

C. Die Leiche des 4 Jahre alten Kindes I. B. maß 110 cm und war in gutem Ernährungs- und Entwicklungszustand. Auch hier war die Haut blaß und die Livores von blau-roter Farbe. Der Rigor war sehr stark ausgeprägt. Aus Mund und Nase der Leiche trat reichlich blasiger Schaum aus. Bei der inneren Besichtigung waren die Herzkammern erheblich erweitert und enthielten locker geronnenes etwas dunkelrotes Blut und dunkelfarbige Leichengerinnsel. Die Coronarien waren völlig zart und der Klappenapparat schlüßfähig. Die Muskulatur war auf dem Schnitt fleckig grau-rötlich und verquollen. Im Kehlkopf fand sich massenhaft feiner Schleim und besonders dichter, feinblasiger Schaum. Die Trachea und die großen Bronchien waren ebenfalls mit dichtem, feinblasigem Schaum ausgefüllt, bei etwas geröteter und geschwollener Schleimhaut. Die Lungen waren hochgradig gebläht, an der Oberfläche glatt, grau-rötlich, blaß-bräunlich mit einem deutlichen interstitiellen Emphysem. Die Schnittflächen waren auffallend grau-rötlich marmoriert und sehr flüssigkeitsreich. Bereits ohne Druck floß sehr reichlich schaumige Flüssigkeit von der Schnittfläche ab. Den Schnittflächen entströmte ein leicht aromatischer Geruch, dessen Qualität nicht sicher zu definieren war. Auch in den Bronchien war reichlich feinblasiger schaumige Flüssigkeit vorhanden. Die Schleimhäute waren zart, aber etwas gerötet. Über dem Unterlappen der rechten Lunge bestand eine charakteristische grau-rote Marmorierung der Schnittfläche. Der Magen war stark gebläht und enthielt etwa 50 cm³ einer grau-bräunlichen Flüssigkeit von aromatischem und etwas alkoholischem Geruch. Die Schleimhaut war unauffällig. Die Leber war von regelrechter Form, Größe und Festigkeit sowie von braun-grauer Farbe. Auf dem Schnitt war sie trüb und geschwollen,

bräunlich mit gelblichen Flecken, ziemlich feucht und blutreich. Die Darmschleimhäute waren völlig unauffällig. Die Nieren waren von mittelfester Konsistenz, von grau-rötlicher, etwas gelblich scheinender Färbung. Auf dem Schnitt bestand das Bild einer trüben Schwellung. Die Milz war völlig unauffällig. Die Meningen wiesen eine starke Füllung der Gefäße auf. Das Gehirn war sehr groß und schwer, zeigte eine deutliche Verbreiterung und Abflachung der Windungen und verstrichene Furchen. Die Marksustanz war feucht. Auf dem Schnitt austretende Blutpunkte zerflossen breit.

Da das pathologisch-anatomische Bild bei der Sektion nicht zu einer Klärung geführt hatte, wurde die *chemische Untersuchung* angeschlossen.

A. Untersuchung des A. M. Die übergebenen Organe waren in frischem Zustand und wiesen einen eigenartig stechenden Geruch von „carbidähnlicher“ Qualität auf. Auf Grund dieses Geruches und des Sektionsbefundes wurde zunächst eine Vergiftung mit phosphorhaltigen Verbindungen in Betracht gezogen. Es wurde daher zunächst eine Vorprobe nach H. H. WEBER auf flüchtige Phosphorverbindungen angestellt, und zwar an Gehirn, Lungen, Magen und Dünndarm mit Inhalt, Leber und Nieren.

Hierbei wurden die fein zerkleinerten Organe in einem verschlossenem Kolben mit 20%iger Schwefelsäure versetzt. Das Gefäß wurde dann mit einem Korkstöpsel verschlossen, an dem ein mit Quecksilbercadmiumjodidlösung präpariertes Papier hing, das mit Eisessig getränkt war. Bereits nach 5—7 min trat bei allen untersuchten Organen eine deutliche reine Gelb- bis Orangefärbung des Papiers auf.

Durch diese Vorprobe war die Anwesenheit flüchtiger Phosphorverbindungen im Untersuchungsmaterial als sehr wahrscheinlich anzunehmen. Bemerkenswert erscheint, daß der eigentümliche Geruch der Organe auch nach längeren Wochen (3—4 Wochen) in den Asservaten-gläsern nachzuweisen war. Die weitere Untersuchung der Organe erfolgte dann nach dem von LUTZ (zit. nach W. REINL) angegebenen Verfahren.

Hierzu werden die Organe fein zerkleinert und mit Trichloressigsäure enteiweißt. Das stechend riechende gelbliche Filtrat wurde in der üblichen Apparatur zur Wasserdampfdestillation mit Zink und Schwefelsäure behandelt. Anschließend wurde mit Wasserdampf destilliert und das Destillat im geschlossenen System in konzentrierter Salpetersäure aufgefangen. Bei dieser Destillation mit nascierendem Wasserstoff werden nur flüchtige Phosphorverbindungen bzw. die Salze der phosphorigen Säure zum flüchtigen Phosphorwasserstoff reduziert, der dann bei der Destillation erfaßt wird. Die im Körper vorhandene natürliche Phosphorsäure bleibt durch diese Reduktion unbeeinflußt, so daß man also eine Trennung von den Phosphaten erzielt. Nach Eindampfen der Salpetersäure in der Vorlage bis zur Trockne wird mit Wasser aufgenommen und die Reaktion mit Molybdänschwefelsäure und Eikonogen durchgeführt. Hierbei entwickelte sich bei allen Organen eine deutliche Dunkelblaufärbung. Entsprechende Kontrollen mit Leichenteilen einer durch Unfall verstorbener Person verließen dagegen sämtlich negativ.

Eine quantitative Bestimmung des so aufgefundenen flüchtigen Phosphors wurde nicht durchgeführt, da sie bei der Art der Vergiftung wenig sinnvoll erscheint. Es sollen nämlich nach LUTZ nur höchstens bis

zu 20% der unterphosphorigen Säure wieder bei diesem Verfahren in Phosphorwasserstoff übergeführt werden können.

Eine zum Ausschluß des Vorliegens einer anderweitigen Vergiftung durchgeführten Untersuchung nach STAS-OTTO verlief vollständig negativ.

B. Auch die *Leichenteile der E. M.* wiesen den oben beschriebenen carbidähnlichen Geruch auf, der ebenfalls bis zu 3 Wochen an den Gläsern wahrgenommen werden konnte. Die Vorprobe auf flüchtige Wasserstoff-Phosphorverbindungen mit Quecksilbercadmiumjodid und Silbernitratpapier waren an Gehirn, Magen und Dünndarm, Leber, Lunge und Nieren stark positiv. Hier ließen sich in Gehirn, Leber und Lunge nach Destillation mit nascierendem Wasserstoff flüchtige Phosphorverbindungen mit der Molybdänblauprobe mit Sicherheit nachweisen. Organisch ausschüttelbare Gifte waren dagegen hier ebenfalls nicht vorhanden.

Zur Klärung, ob es sich vielleicht um eine Einnahme einer Phosphorwasserstoff abspaltenden Verbindung per os gehandelt haben könnte, wurden 40 g Mageninhalt mit Salpetersäure zerstört. Anschließend wurde mit Natronlauge neutralisiert und zur Trockne gebracht. Der erhaltene Salzrückstand wurde mit Soda im Tiegel aufgeschlossen. Eine Prüfung der wäßrigen Lösung der Schmelze auf Aluminium und Zink verlief vollständig negativ.

C. Der carbidähnliche Geruch war an den *Organen des Kindes I. B.* deutlich schwächer als bei den Eheleuten M. Die Vorprobe auf flüchtige Phosphorverbindungen mit Quecksilbercadmiumjodidpapier war am Gehirn hier deutlich positiv. Bei diesem Falle wurde Gehirn, Leber, Lunge und Nieren im nascierenden Wasserstoffstrom abdestilliert. Die Molybdatreaktion auf Phosphor war bei Gehirn, Leber und Nieren ganz schwach positiv, während die Reaktion bei den Lungen deutlich positiv ausfiel und viel stärker war.

Organisch ausschüttelbare Gifte ließen sich ebenfalls nicht nachweisen. Auch Aluminium und Zink konnten in dem entsprechend aufgearbeiteten Mageninhalt nicht aufgefunden werden.

Die bei der Sektion asservierten, bei der Leiche gefundenen Proben von einer Hafer-schleimsuppe und eine Weinprobe wurden ebenfalls auf Zink und Aluminium sowie das Vorhandensein von phosphorhaltigen Substanzen untersucht, in beiden Fällen jedoch ohne Erfolg. Reste des in einem Delicia-Beutel asservierten Pulvers konnten chemisch eindeutig als Aluminiumphosphid identifiziert werden. Die Kriminalpolizei hatte diesen Beutel in einer verschlossenen Blechdose asserviert, und es kam beim Öffnen der Dose zu einer Verpuffung. Die entstandenen Gase brannten sofort an der Luft mit fahler gelblicher Flamme, und es entwickelte sich ein weißer, stechend riechender Rauch.

Bei der histologischen Untersuchung der Organe konnten im wesentlichen übereinstimmende, wenn auch graduell unterschiedliche Befunde

erhoben werden. Gefärbt wurde jeweils mit H-E, Scharlachrot, Azan, van Gieson und nach MASSON.

Lungen. Beim Manne (S.-Nr. 51/57) sind die Alveolen teils hochgradig erweitert mit stellenweise zerrissenen Septen. Daneben finden sich aber auch atelektatische Bezirke. Vereinzelt finden sich in den Alveolen auch homogene, eosinrotlich angefärbte Massen, die mit Zelldetritus und Erythrocyten und vereinzelten abgelösten Alveolarepitheliien vermischt sind. Die Capillaren und Venolen sind hochgradig erweitert und prall mit roten Blutkörperchen gefüllt. Es besteht eine mäßige Anthrakose, ein starker intraalveoläres und interstitielles Ödem der Gefäßwände. Keine pathologische Verfettung, keine deutlichen entzündlichen Reaktionen.

Diagnose: Stärkste Stauung, Ödem und Emphysem.

Bei der Frau (S.-Nr. 52/57) fand sich in der Lunge ein fast gleichartiger Befund. Nur war der Austritt von Ödemflüssigkeit hier etwas stärker; insgesamt war auch hier die hochgradige Stauung, das Ödem und das Emphysem vorherrschend.

Bei dem Kind (S.-Nr. 53/57) war das Ödem der Lunge noch wesentlich stärker ausgeprägt und stellenweise eine hämorrhagische Anschoppung festzustellen. Man hatte das Bild einer beginnenden Pneumonie. In den Bronchien fand sich hier durchweg ein schleimig-zelliges Exsudat.

Herz. Beim Manne (S.-Nr. 51/57) fand sich eine stärkere Fragmentation der hypertrophenischen, ziemlich blassen Fasern, die eine etwas schwer erkennbare Struktur zeigen. Ganz vereinzelt kleinere Nekrosen. Ödem der Zwischensubstanz mit kleinen zelligen Infiltraten und Schwellung der Histiocyten. Es besteht eine mäßige Lipofuscinablagerung. Alle Gefäße sind erweitert und prall mit Blut gefüllt. Keine pathologischen Verfettungen.

Diagnose: Hochgradige Stauung und seröse Entzündung.

Bei der Frau (S.-Nr. 52/57) war der Befund am Herzen völlig gleichartig, während sich beim Kind (S.-Nr. 53/57) vereinzelt frische Nekrosen und degenerative Kernveränderungen sowie herdförmig lymphocytäre leukocytäre kleinste Infiltrate auffinden ließen.

Leber. Beim Manne (S.-Nr. 51/57) fand sich eine Erweiterung der Disse'schen Räume. Die Zellbalkchen sind auseinander gedrängt. Im Protoplasma der einzelnen Leberzellen meist zentral gelegen, finden sich z. T. Vacuolenbildungen. Dabei sind die Kerne, mit Dellen versehen, stellenweise an den Rand gedrängt. In anderen Zellen erscheint das Protoplasma körnig und an die Zellperipherie verschoben, so daß die Zellgrenzen sehr scharf hervortreten. Man hat ein fast mosaikartiges Bild vor Augen, das an Pflanzenzellen erinnert. Es findet sich nur eine geringe, feintropfige Verfettung, die aber nicht mit den großen Vacuolen örtlich übereinstimmt.

Diagnose: Hochgradige vacuolige Degeneration und Plasmaentmischung.

Bei der Frau (S.-Nr. 52/57) konnten in der Leber die gleichen Veränderungen im Sinne einer Plasmaentmischung, Vacuolisierung und eines Ödems gesehen werden. Bei dem Kind (S.-Nr. 53/57) war die Vacuolenbildung ebenfalls sehr auffallend. Die Befunde der Leber lassen sich auf Abb. 1—3 gut erkennen.

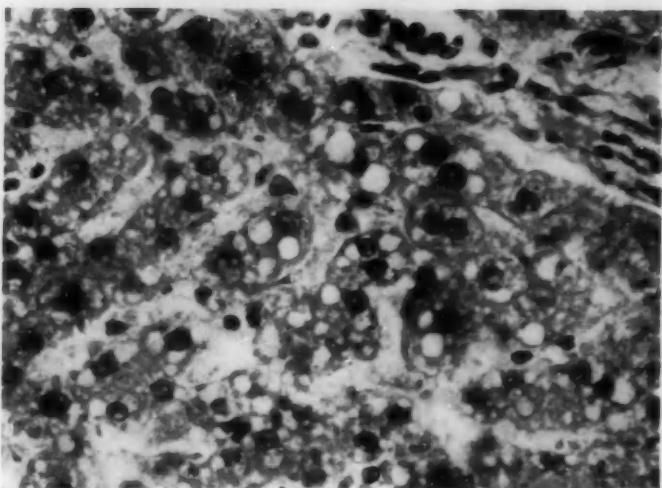


Abb. 1. Sekt.-Nr. 51/57, Leber, HE, 400fach

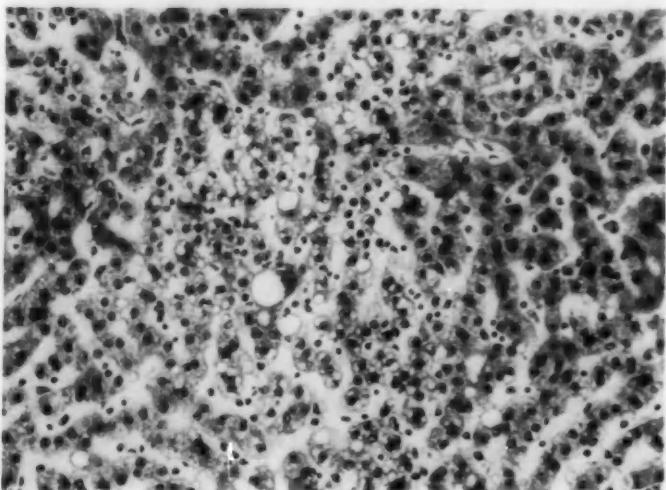


Abb. 2. Sekt.-Nr. 52/57, Leber, HE, 8 x 1,25 x 16

Niere. Beim Manne (S.-Nr. 51/57) waren die Glomerulusschlingen weit und verquollen. Es fand sich auch hier neben einer mäßigen Blutfülle und Schwellung

der Schlingenendothelien eine merkwürdige paralytische Erweiterung der Schlingenkapillaren. Die Vasa afferentia sind prall mit Erythrocyten gefüllt und weit. Die Kapselmembran ist nicht verdickt, keine zelligen Reaktionen. Das Tubulusepithel ist homogen trüb, teilweise kernlos, vereinzelt findet sich auch Vacuolisierung. Starkes Ödem des Zwischengewebes, besonders der Marksubstanz, ohne zellige Infiltrationen. Markgefäße prall mit Erythrocyten gefüllt und weit.

Diagnose: Hochgradige Stauung und Ödem, beginnende glomerulotubuläre Nephrose.

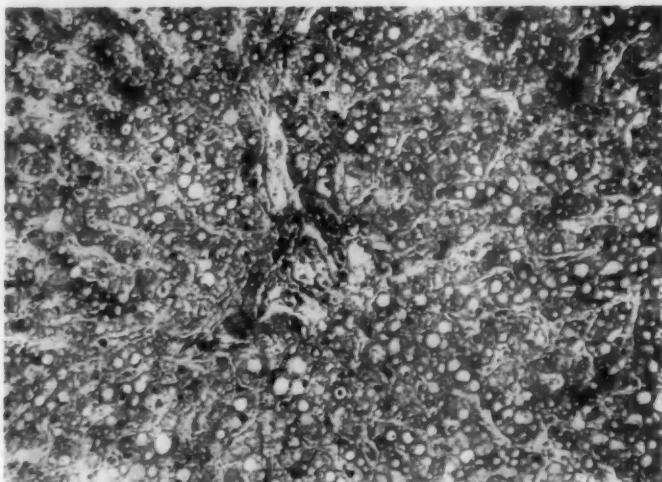


Abb. 3. Sekt.-Nr. 53/57, Leber, Azan, $8 \times 1,25 \times 16$

Bei der Frau (S.-Nr. 52/57) fand sich in der Niere im wesentlichen der gleiche Befund, während beim Kind (S.-Nr. 53/57) die Aufquellung der Glomerula stärker ausgeprägt war, sowie die tubuläre Nephrose deutlicher hervortrat (s. Abb. 4).

Milz. An der Milz fanden sich bei allen 3 Fällen eine allgemeine hochgradige Stauung und ein Ödem sowie beim Kind das Bild einer toxischen Milzschwellung.

An *Schilddrüse* und *Pankreas* konnten keine pathologischen Veränderungen bei allgemeiner Stauung erhoben werden.

Gehirn. Beim Manne (S.-Nr. 51/57) fanden sich eine fast wabige Auflockerung der Grundsubstanz, eine starke Erweiterung der periganglionären Räume sowie eine Erweiterung der pericapillären Räume und eine hochgradige Stauung der Capillaren. Diese sind teilweise auch zusammengedrängt mit einem erweiterten, optisch leeren Hof. Es finden sich in der Grundsubstanz teilweise auch Spaltbildungen und

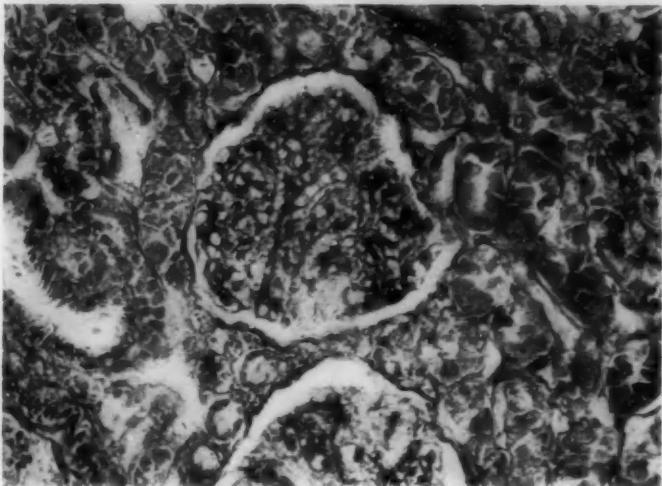


Abb. 4. Sekt.-Nr. 53/57, Niere, Azan, $8 \times 1,25 \times 16$

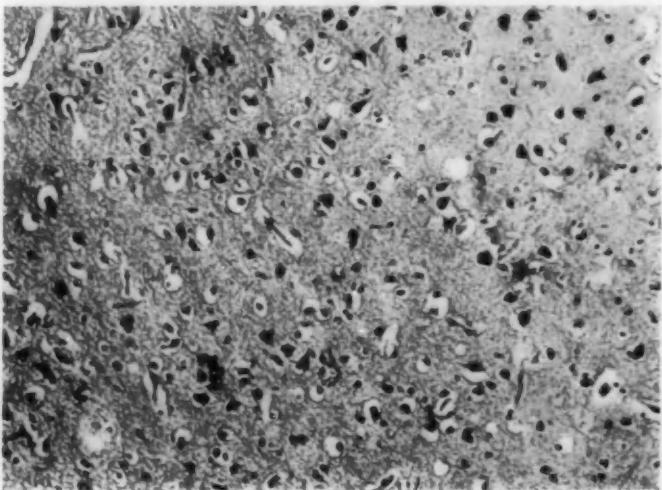


Abb. 5. Sekt.-Nr. 51/57, Gehirn, HE, $8 \times 1,25 \times 10$

kleine Hohlräume, die optisch leer sind. Teilweise finden sich in diesen kleinen Hohlräumen auch zusammengedrängte Ganglionzellen.

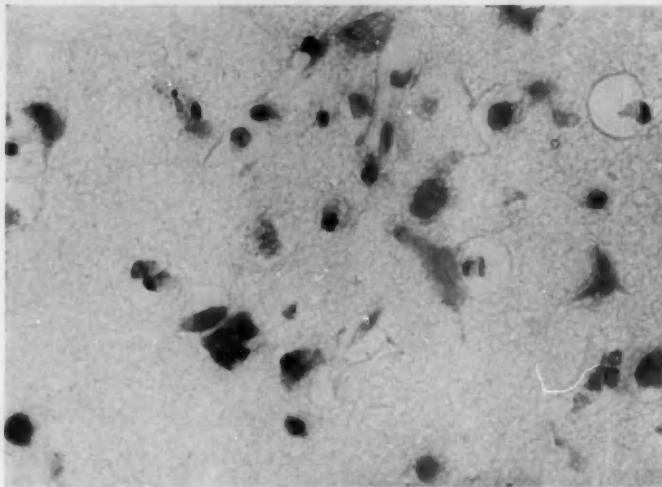


Abb. 6. Sekt.-Nr. 51/57, Gehirn, Nissl, 400fach



Abb. 7. Sekt.-Nr. 51/57, Gehirn, v. Gieson, 8 × 1,25 × 16

Diagnose. Hochgradige Stauung und Ödem (Status microcaver-nosus?) (s. unten). Eine Übersicht geben die Abb. 5—7.

Bei der Frau (S.-Nr. 52/57) zeigten sich an den Hirnschnitten ebenfalls eine allgemeine Stauung und ein hochgradiges Ödem, während bei dem Kind neben vereinzelten kleinsten perivasculären Blutungen wiederum die hochgradige Auflockerung der Grundsubstanz zu sehen war.

Bevor nun auf die Deutung der Befunde im Zusammenhang mit Erörterung der vorliegenden Literatur eingegangen werden soll, muß über die Ermittlungen der Kriminalpolizei und die eigenen Versuche zur Aufklärung der Frage berichtet werden, wie es zum Entstehen dieser 3 tödlichen PH₃-Vergiftungen kommen konnte.

Bei der Ortsbesichtigung konnten unter Heranziehung der Grundrisszeichnungen im wesentlichen die aus der Skizze (Abb. 8) zu ersehenden örtlichen Verhältnisse festgestellt werden.

Bei dem Kornspeicher mit den eingebauten Wohnungen handelt es sich um eine feste einstöckige Steinbaracke in einer Abmessung von etwa 61 × 14 m. Sie trägt ein relativ flaches Giebeldach. Im vorderen Teil von der Straße aus gesehen, findet sich ein langer Kornspeicher, der über einen Vorraum zu erreichen ist. In diesem lagert Milokorn etwa 2½ m hoch, so daß man nur in gebückter Haltung über die seitlich angebrachten Bretter gehen konnte. In der Mitte ist die gelagerte Kornmenge durch einen aufgelegten Brettersteg zur Begehung quergeteilt. Auf der linken Seite konnte man über ein Gehbrett bis zum Ende des ersten Speicherraumes, der etwa 36 m lang war, gelangen. Dahinter lagen, durch einen Durchgang erreichbar, zwei kleinere Speicherräume von je 9,20 m Länge. Der linke Speicherraum ist durch eine Türöffnung zugänglich, und auch in ihm lagert Korn bis etwa 80 cm unterhalb der Decke. Am Ende dieses zweiten Raumes findet sich in der 1/3 Stein starken, später eingebauten Trennwand zu den anschließenden Wohnungen eine Tür, die durch einen mit einer Glasfüllung versehenen Einsatz verschlossen ist, und die von der Wohnungsseite aus verklebt war. Das Korn lagerte vor dieser Tür der südlichen Wohnung bis zu etwa 20 cm zum oberen Türrahmen. In der rechten hinteren Ecke dieses kleineren Speicherraumes fand sich eine quadratische Öffnung in einer Ausdehnung von etwa 30 × 30 cm, die zum darüberliegenden Boden führte. Die Trennwand zwischen großem Kornspeicher und den beiden kleineren Lagerräumen vor den Wohnungen war nicht bis zur Dachhaut durchgeführt. Der sich anschließende Wohnraum war unterteilt in zwei Wohnungen, bestehend jeweils aus Wohnzimmer, Schlafzimmer, Küche und einem Nebenraum. Der nach Süden gelegene Wohnraum war an die Familie B. vermietet, der nördliche an die Eheleute M. Der Wohnraum beider Wohnungen war vom Speicherraum abgetrennt durch

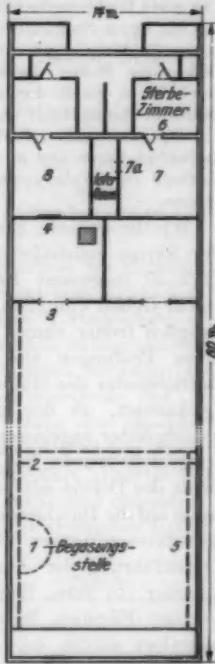


Abb. 8. Grundriß des Schuppens

eine Steinmauer von der Dicke eines halben Steines. In dieser Steinmauer befanden sich zwei Türen. Eine führte in das Wohnzimmer der Eheleute B., die andere in einen kleinen Leerraum, der vor dem Schlafzimmer der Eheleute M. eingebaut war und von diesem durch eine Steinmauer von der Dicke eines halben Steines gänzlich abgetrennt ist. Es entstand so ein toter umbauter Raum, der s. Z. anscheinend dazu dienen sollte, eine zu große Ausdehnung des Wohnzimmers der beiden nachträglich in den Schuppen eingebauten Wohnungen zu verhindern. In der Wand vom Wohnzimmer der Eheleute M. zu diesem Totraum findet sich in einer Höhe von 1,95 m ein Loch von der Größe 10×15 cm. Dieses Loch war von den Eheleuten M. nur mit einem Stoffknäuel zugestopft gewesen. Zu den davorliegenden Räumen waren die Wohnungen durch die ursprünglich vorhandene Brandmauer in der Dicke eines Steines abgetrennt, die aber bei der Einrichtung der Wohnungen durch Türen jeweils durchbrochen worden war. Diese Brandmauer war bis zur Dachhaut durchgeführt und von Kabeldurchbrüchen unterbrochen. Die Decken von Speicherraum und Wohnraum bestanden aus Holzfaserplatten, die z. T. beschädigt waren und in denen sich Ritzen befanden. Insbesondere die Decke oberhalb des Wohnraumes der Eheleute M. war als gasdurchlässig zu erkennen.

Wie die weiteren Ermittlungen der Polizei ergaben, waren an der aus der Skizze ersichtlichen Stelle im Korn wegen Kornkäferbefalls am 11. 2. 57 insgesamt 100 Beutel Delicia von einem Müllergesellen in einem Gebiet von etwa 25 m^2 im Korn ausgelegt worden. Dieser hatte lediglich früher einmal bei ähnlichen Begasungen geholfen und selbst keine Prüfungen als Durchgasungsleiter gemacht. Der zuständige Betriebsleiter des Mühlen- und Lagerebetriebes hatte sich nicht darum gekümmert, ob der von ihm beauftragte Müllergeselle als Durchgasungsleiter zugelassen war. Wie bei der Gerichtsverhandlung später festgestellt wurde, hat der Betriebsleiter auch die von der Herstellerfirma des Delicia mit jeder Sendung per Einschreiben übersandten Hinweise auf die Durchgasungsbestimmungen und einschlägigen polizeilichen Schutzverordnungen niemals gelesen. Der Müllergeselle brachte nach Durchführung der Auslegung an der Eingangshalle vor dem Kornspeicher ein rotes Warnschild an und gab aus eigenem Antrieb den beiden Familien Bescheid, daß ein Schädlingsbekämpfungsmittel ausgelegt worden sei. Er setzte noch hinzu, daß man beim Auftreten von Carbidgeruch die Fenster öffnen solle. Um den weiteren Verlauf dieser Begasung kümmerten sich weder der Betriebsleiter noch der Müllergeselle später. Der Betriebsleiter fragte diesen lediglich einen Tag nach der Auslegung des Delicia, ob er auch die Familien B. und M. benachrichtigt hätte.

Zur endgültigen Abklärung, ob und auf welchem Wege der gasförmige Phosphorwasserstoff in die Wohnungen eindringen konnte, und welche Konzentrationen dabei in etwa erreicht worden waren, wurde dann von uns am 4. 4. die Begasung rekonstruiert. Am 3. 4. 57 waren unter Aufsicht der Polizei von dem Müllergesellen um 14.30 Uhr an der gleichen Stelle im Korn wie bei der Begasung am 11. 2. 100 Beutel

Delicia ausgelegt worden. Das Korn war an dieser Stelle vorschriftsmäßig mit Papier abgedeckt worden.

Durch Rückfrage beim Meteorologischen Landesamt konnte man die Wetterverhältnisse beim Durchgasungsversuch und bei der zum Unglück führenden Begasung festhalten. Es ergab sich folgendes Bild:

11. 2. 57, 7.00 Uhr: 7° , Südwest 6—7, Regen; 18.00 Uhr: 6° , Südwest 6—7, Regen.

12. 2. 57, 7.00 Uhr: 5° , südliche Winde 5—6, Schauer; 18.00 Uhr: 6° , südliche Winde 5—6, Schauer.

13. 2. 57, 7.00 Uhr: 5° , südöstliche Winde 5—6, Schauer; 18.00 Uhr: 5° , südöstliche Winde 5—6, Schauer.

Im Gegensatz dazu waren die Witterungsverhältnisse bei der von uns angestellten Rekonstruktion andere, und zwar waren sie:

3. 4. 57, 7.00 Uhr: 7° , Nordost abflauend, sonnig, heiter, etwas diesig; 18.00 Uhr: 14° , Nordost abflauend, sonnig und heiter.

4. 4. 57, 7.00 Uhr: 8° , sonnig, heiter, Wind 2—3, Nordost; 18.00 Uhr: 16° , sonnig, heiter, Wind 2—3, Nordost.

Es ist also festzuhalten, daß bei der Rekonstruktion des Herganges im ganzen wärmeres Wetter geherrscht hatte als bei dem Unglücksfall selbst. Beim Öffnen der Tür zum Vorraum des Kornspeichers am 4. 4. 57 wurde ein sehr starker carbidähnlicher Geruch wahrgenommen. Nach Anlegen des Gasschutzgerätes wurde der Speicher begangen und die Begasungsstelle besichtigt, die ordnungsgemäß abgedeckt war. Im Kornspeicher selbst war es sehr warm. Die Prüfung der Phosphorwasserstoffkonzentrationen an den aus der Skizze ersichtlichen Stellen wurde mit dem Drägerschen Gasspürgerät durchgeführt. Hierbei läßt sich die jeweils vorhandene Gaskonzentration annähernd quantitativ erfassen. Zur Verwendung kamen Arsenwasserstoffprüfröhren 0,0001, die auch auf Phosphorwasserstoff ansprechen.

Aus der Anzahl der notwendigen Pumpenhübe bis zum Auftreten der ersten Verfärbung und bis zur vollständigen Durchfärbung der Reaktionsschicht wurden dann die in der Tabelle niedergelegten Konzentrationen bestimmt.

Bei Begehung der beiden Wohnungen wurde nun weiter festgestellt, daß insbesondere in der Wohnung der verstorbenen Eheleute M. sowohl im Vorraum als auch im Sterbezimmer und im dahintergelegenen Raum ein deutlich wahrnehmbarer, unangenehmer carbidähnlicher Geruch zu bemerken war. Dabei war auffällig, daß der Geruch und die höhere Konzentration in der linken

Tabelle

Nr.	PH ₃ mg/l
1	0,0027—0,0032
2	0,0018—0,002
3	0,0016—0,0018
4	0,001—0,0012
5	0,0027
6	0,0012
7	0,0009—0,001
7a	0,0009—0,001
8	0,00044
MAK	0,00007

Wohnung, die nach Nordosten gelegen ist und im Schatten des Gebäudes liegt, sehr viel deutlicher wahrgenommen war als in der Wohnung der Eheleute B., die nach Südwesten liegt. Aber auch in dieser war noch ein deutlicher Carbidgeruch festzustellen.

Durch den von uns durchgeführten Durchgasungsversuch konnte also bewiesen werden, daß der bei der Begasung des Korns entstehende Phosphorwasserstoff bis in die Wohnung der Eheleute M. und B. gelangen konnte. Wenn man auch die festgestellten Phosphorwasserstoffkonzentrationen nicht absolut setzen darf, da die Wetterverhältnisse zur Sterbezeit und zur Zeit des Durchgasungsversuchs wesentlich von einander verschieden waren, so kann man doch bestimmte Schlüsse aus dem Ergebnis ziehen. Es ist vor allem festzustellen, daß durch die besondere Lage der Wohnung der Eheleute M. auf der Schattenseite des Gebäudes, insbesondere auch auf der dem Wind abgewandten Seite, der Phosphorwasserstoff leichter eindringen konnte. Es dürfte am wahrscheinlichsten sein, daß das Gas durch das Loch in der Decke des zweiten kleineren Kornspeichers auf der besonnten Seite aufgestiegen ist und dann durch die gasdurchlässige Decke über den Wohnungen herabsinken konnte. Man wird dabei eine gewisse schornsteinartige Zugwirkung in Betracht ziehen müssen. Außerdem könnte der zwischen den beiden Wohnräumen eingebaute tote Raum wie eine Gasfalle gewirkt haben. Aus den mitgeteilten Konzentrationen geht klar hervor, daß auf der Schattenseite des Gebäudes, also auf der Seite, wo die Wohnung der verstorbenen Eheleute M. lag, die Konzentration an Phosphorwasserstoff deutlich höher war. Aus der Tabelle läßt sich ohne weiteres entnehmen, daß z. B. im Sterbezimmer der Eheleute M. eine Konzentration von 0,0012 mg pro Liter an PH₃ in der Raumluft erreicht wurde. Dieser Wert überschreitet die MAK für Phosphorwasserstoff um das 17fache. Bedenkt man weiterhin, daß aus den ausgelegten 100 Beuteln Delicia rein theoretisch insgesamt 1,6 kg Phosphorwasserstoff entstehen können, so wird der tödliche Verlauf der Vergiftung ohne weiteres verständlich.

Bevor wir zur abschließenden Beurteilung unserer Fälle kommen, sei es erlaubt, etwas ausführlicher auf die Toxikologie des Phosphorwasserstoffs und die Literatur über die bisher bekannten Phosphorwasserstoffvergiftungen einzugehen.

Von den drei Verbindungen des Phosphors mit Wasserstoff, von denen die erste fest, die zweite flüssig sowie selbstentzündlich und die dritte gasförmig ist, führt im allgemeinen nur die letztere zu Vergiftungen des Menschen. Beim gasförmigen Phosphorwasserstoff handelt es sich um die chemische Verbindung PH₃ vom Molgewicht 34,06. Der gasförmige Phosphorwasserstoff ist farblos und im reinsten Zustand fast geruchlos und schwerer als Luft. Das Litergewicht bei 0° und 760 mm Hg

Druck beträgt 1,5294 g. Der eigentümliche Geruch des Phosphorwasserstoffs wird bedingt durch Beimischung des flüssigen oder auch des festen Phosphorwasserstoffs. Es resultiert ein merkwürdig knoblauchartiger, von anderen Beobachtern als Geruch nach „faulen Fischen“ beschriebener, im allgemeinen aber acetylenähnlicher Geruch. Auch der Geruch des Acetylens („Carbidgeruch“), das beim Zersetzen des Calciumcarbids mit Wasser entsteht, muß auf Beimischung von flüssigem Phosphorwasserstoff zurückgeführt werden. Phosphorwasserstoff gehört zu den giftigsten Gasen, die wir überhaupt kennen. Vergiftungsmöglichkeiten des Menschen bestehen beim Arbeiten mit verunreinigtem Calciumcarbid bzw. beim Aufarbeiten der bei der Acetylenentwicklung verwendeten Reinigermasse (STRAUB u. a.). Weiterhin sind seit Jahrzehnten gelegentlich Vergiftungen beim Transport von Ferrosilicium auf Schiffen beobachtet worden.

Beim Transport oder Lagerung von Ferrosilicium in feuchten Lagerräumen gibt die Schiffsladung geringe Mengen Phosphorwasserstoff ab, die dann durch schadhafte Wände in die Wohnräume diffundieren können und vielfach zu Vergiftungen Anlaß gegeben haben (BAHR und LEHNKERING, BREZINA, LOEWENTHAL, REINL). Diese beim Transport von Ferrosilicium auf Schiffen auftretenden Vergiftungen haben zu genauen Gewerbevorschriften über Lagerung und Transport dieser phosphorwasserstoffabgebenden Verbindungen geführt (nähtere Einzelheiten s. bei L. TELEKY).

Seit Anfang der 30er Jahre wird in Deutschland der Phosphorwasserstoff auch zur Schädlingsbekämpfung, insbesondere zur Bekämpfung des Kornkäfers, in großem Umfange verwendet. Die Durchgasung im sog. Delicia-Verfahren stellt dabei die wirksamste Bekämpfung dieses Getreideschädlings dar.

Die große Giftwirkung des Phosphorwasserstoffs führte zur Aufnahme in die Verordnung über die meldepflichtigen Berufskrankheiten.

Der Wirkungsmechanismus und das Schicksal des Phosphorwasserstoffs im Körper sind bisher noch nicht restlos geklärt. Nach FLURY-ZERNIK sind 2,8 mg pro Liter Luft rasch tödlich, während noch 0,01 mg pro Liter nach mehrstündiger Einwirkung zum Tode führen können. Aus einer Liste FLUBYS ist zu entnehmen, daß 1000 cm³ Gas in 1 m³ Luft beim Phosphorwasserstoff in 5—10 min für den Menschen tödlich wirken. Als „gefährlich toxisch“, in 1/2—1 Std eingeatmet, werden 400 cm³ bezeichnet, während „erträglich für 1/2—1 Std“ eingeatmet 100 cm³/m³ angegeben werden (nähtere Einzelheiten siehe FLURY-ZERNIK). Nach Angaben von LOEWENTHAL aus dem Jahre 1949 sollen sogar noch 1:100000 PH₃ (= 10 ppm) in 16—30 Std beim Menschen tödlich wirken können.

Die „maximale Arbeitsplatzkonzentration“ (MAK), die die Konzentrationen giftiger Gase bzw. Substanzen festlegt, welche 8 Std lang in der normalen Arbeitsschicht vertragen werden, ohne zu körperlichen Schädigungen der Arbeiter zu führen, wird mit $0,05 \text{ cm}^3$ pro Kubikmeter Luft ($0,05 \text{ ppm}$) angegeben. Dem entspricht eine Konzentration von $0,00007 \text{ mg}$ ($0,07 \gamma$) pro Liter Luft (zitiert nach H. OETTEL). OETTEL bemerkt allerdings, daß es nicht erwiesen sei, daß Phosphorwasserstoff wirklich so gefährlich sei, wie er nach der Liste der American Conference of Governmental Industrial Hygienists erscheinen könne. Man wird aber immer für möglich halten müssen, daß Konzentrationen, die oberhalb dieser MAK liegen, u. U. zu Vergiftungen führen können.

Das Vergiftungsbild beim Menschen wird in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Man kann es aber in großen Zügen etwa folgendermaßen schildern: Die Anfangssymptome der Phosphorwasserstoffvergiftung bestehen beim Menschen in Übelkeit, langdauerndem heftigen Erbrechen sowie Schwindelgefühl, Erscheinungen, die je nach Höhe der einwirkenden Konzentration sofort oder erst Stunden später auftreten können. Häufig sind Kopf- und Magenschmerzen sowie Durchfall beschrieben worden. Mitunter tritt der Tod sehr schnell, gleich nach Einsetzen der ersten Beschwerden und ganz unmittelbar auf. Sehr hohe Phosphorwasserstoffkonzentrationen führen unter akut einsetzenden Störungen der Atmung und Auftreten eines Lungenödems blitzartig zum Tode. Andererseits sind bei den beobachteten tödlichen Vergiftungsfällen des Menschen zunächst nur Mattigkeit, Müdigkeit und Angstgefühl bis zu 48 Std lang beobachtet worden, ehe schwerere Vergiftungserscheinungen eintraten. Ganz allgemein kann man sagen, daß die Erscheinungen seitens des Magen-Darmkanals im Vordergrund stehen. Dies hat in den bisher veröffentlichten tödlichen Vergiftungsfällen oft dazu geführt, daß das Krankheitsbild zunächst als eine Fleischvergiftung, Fischvergiftung, Typhus o. ä. verkannt wurde.

Der Tod tritt bei der Phosphorwasserstoffvergiftung meist in Bewußtlosigkeit bei maximal erweiterten Pupillen unter dem Zeichen eines Lungenödems bzw. der Schädigung des Atemzentrums ein. Der Exitus wird, insbesondere nach protrahierter Aufnahme kleinerer Giftmengen, meist erst nach 24 oder 48 Std oder sogar noch später beobachtet.

Hinsichtlich der an der Leiche zu erhebenden makroskopischen pathologisch-anatomischen Befunde sind die Angaben selbst toxikologischer Spezialwerke als äußerst dürfzig zu bezeichnen. So beschränken sich F. FLURY und FR. ZERNIK 1931 auf den Hinweis: „Die Sektion ergibt Hyperämie von Luftröhre und Lungen mit Blutungen, weiter Verfettung der Organe; in ganz akuten Fällen Lungenödem. Im Blut finden sich häufig sehr kleine, stark lichtbrechende Körnchen.“ 1941

gibt dann H. TAEGER an, daß „der Sektionsbefund spärlich und uncharakteristisch“ sei. Er fährt fort: „Zuweilen wurden pathologisch-anatomisch erkennbare Schäden überhaupt vermißt. Lungenödem, Erweiterung des Herzens, Blutüberfüllung in Leber und Nieren sind die recht vieldeutigen Befunde, die bisher erhoben wurden. Das Blut ist meist dunkel und flüssig. Auch im Tierversuch wurden außer Hyperämie der Lungen, der Trachea, der Nieren und des Gehirns nur gelegentlich kleine Blutungen im Myokard und trübe Schwellungen der gewundenen Nierenkanälchen, sonst aber keine weiteren typischen Veränderungen gefunden.“ Nach diesen völlig unverbindlichen Angaben erscheint es uns in Zusammenhang mit unseren oben mitgeteilten Fällen erforderlich, wenigstens kurz die bisher ausführlicher mitgeteilten Todesfälle durch gasförmigen Phosphorwasserstoff zu erwähnen, um entsprechende Vergleiche ziehen zu können.

BAHR und LEHNKERING veröffentlichten zwei tödliche Vergiftungen bei Kindern auf einem Rheinschiff, welches Ferrosilicium geladen hatte. Symptome: Erbrechen, Ohnmacht, Koma, nach wenigen Stunden Exitus. Auch hier hatte man die verschiedensten Erkrankungen als Diagnose in Erwägung gezogen. Die Sektion zeigte außer dem Bild des Erstickungstodes keinerlei charakteristischen Befund.

BREZINA teilte ebenfalls einen Todesfall auf einem mit Ferrosilicium beladenen Rheinschiff mit. Der Schiffer und seine Frau erkrankten, wobei die Frau sehr rasch zu Tode kam. Im Mageninhalt fand sich bei der Sektion deutlicher Knoblauchgeruch. Der Ehemann genas nach 10 Tagen, nachdem er eine Lungenentzündung durchgemacht hatte.

W. STRAUB sah einen Todesfall bei einem Schlosser, der einen Acetylenentwickler gereinigt hatte. Er hatte zu diesem Zweck auf das restliche Calciumcarbid Wasser gegossen, wobei er Gasschwaden eingeatmet hatte. Die Symptome waren: Übelkeit, große Müdigkeit, großer Durst, 2 Tage später tetanische Krämpfe der Extremitäten und starke Muskelsteifigkeit, Pulsbeschleunigung und Cyanose, Muskelschmerzen. In diesem Falle wurde differentialdiagnostisch an einen Tetanus gedacht. Der Exitus trat 50 Std nach der Arbeit bei vollständig erhaltenem Bewußtsein ein. Die Sektion ergab keinerlei besonderen Befund.

O. GESSNER konnte über eine im Jahre 1935 beobachtete Massenvergiftung berichten, die zu unseren eigenen Fällen deutliche Parallelen aufweist:

In einem aus 6 Geschossen bestehenden, ungefähr 18 m hohen und rund 3800 m³ Innenraum umfassenden Kornspeicher war eine Kornkäferbegasung mittels Delicia-Verfahrens durchgeführt worden. Es waren insgesamt 820 Beutel des Delicia (Aluminiumphosphid), die damals nur 30 g Aluminiumphosphid enthielten, zur Anwendung gekommen. Hieraus konnten sich theoretisch insgesamt 9,6 kg Phosphorwasserstoff entwickeln. Eine Menge, die in der Praxis aber nicht erreicht werden sein dürfte. An den Kornspeicher grenzen zwei Wohnhäuser, in welchen es dann zu Erkrankungen kam. In der ersten Nacht nach der Begasung erkrankte ein Mann mit Übelkeit, Schwindel und dauerndem Erbrechen. Am nächsten Morgen war dessen Ehefrau von den gleichen Symptomen befallen. Wegen des eigentümlichen Geruches verbrachte der Ehemann die folgende Nacht in der anschließenden Küche. Die Frau schließen weitere drei Nächte im Schlafzimmer. In der vierten Nacht nach Beginn der Begasung klagte die Frau über Brustbeklemmung und Atemnot und starb 1 Std später. Der Mann litt weiter an Pulsbeschleunigung und Temperaturerhöhung. Er überlebte jedoch. Im 3. und 4. Stock

dieselben an den Kornspeicher angrenzenden Hauses erkrankten dann weitere Personen. Auch diese Patienten litten an Schwindel, Ohnmacht, Kopfschmerzen und Durchfällen. Hervorzuheben ist, daß unter den weiteren erkrankten Personen ein 7 Monate altes Kind ebenfalls Erbrechen gehabt hatte. Bei der Sektion der Leiche der verstorbenen Frau wurden Lungenödem, Herzerweiterung und Blutüberfüllung in Leber und Nieren gefunden. Ein chemischer Nachweis des Phosphorwasserstoffs im Blut gelang seinerzeit nicht. Bei einem Durchgasungsversuch mit Schwefelwasserstoff wurde festgestellt, daß die zwischen dem Kornspeicher und dem Schlafzimmer der verstorbenen Frau gelegene Wand schadhaft gewesen war, so daß sie gasdurchlässig wurde. Als wesentlich dafür, daß gerade diese Frau verstarb, wurde angesehen, daß sie während der Begasung des Speichers vier Nächte hindurch in diesem angrenzenden Zimmer bei geschlossenem Fenster der Einwirkung der verhältnismäßig hohen Phosphorwasserstoffkonzentration ausgesetzt gewesen war.

Diese Fälle GESSNERs führten dann zum Erlaß einschlägiger Schutzvorschriften bei der Begasung von Kornspeichern oder geschlossenen Räumen mit Phosphorwasserstoff. Sie werden im einzelnen von der Herstellerfirma des Delicia-Präparates den mit diesem Präparat umgehenden Personen anhand gegeben. Dabei wird getrennt von jeder angeforderten Sendung ein Einschreibebrief an den Betriebsleiter geschiekt, in dem noch einmal eigens auf die Sicherheitsvorschriften dieser Broschüre hingewiesen wird. Im wesentlichen ist daraus zu entnehmen, daß Kornkäferbegasungen mit Phosphorwasserstoff nur von besonders zugelassenen und vom Gesundheitsamt als tauglich befindenen Personen (Durchgasungsleiter) durchgeführt werden dürfen. Diese Durchgasungsleiter müssen nach einer entsprechenden Ausbildung eine spezielle Prüfung ablegen. Weiterhin ist die Begasung jeweils der Polizeibehörde bzw. dem Gesundheitsamt vorher mitzuteilen. An Kornspeicher angrenzende Wohnungen müssen geräumt werden. Außerdem müssen die Bewohner auf die Gefahren, die mit der Durchgasung verbunden sind, aufmerksam gemacht werden.

In einem weiteren, im Jahre 1949 von M. LOEWENTHAL publizierten Todesfall auf einem Rheinschiff, das Ferrosilicium geladen hatte, trat der Tod erst insgesamt 48 Std nach Krankheitsbeginn ein. Auch hier hatte der Schlafraum der Schifferfrau über dem Laderaum gelegen, und der Fußboden war gasdurchlässig gewesen. Auch diese Patientin war zunächst mit Erbrechen und Übelkeit erkrankt, die man aber auf den Genuß von Wurst zurückführte. Der hinzugezogene Arzt konnte kein Fieber feststellen. Die Erkrankte klagte nur über Leibscherzen. Es wurde die Diagnose einer leichten Magenverstimmung gestellt. In der darauffolgenden Nacht verschlimmerte sich der Zustand. Es kam zu erneutem Erbrechen, heftigen Leibscherzen und großem Durstgefühl. Der noch in der Nacht gerufene Arzt fand die Frau fast bewußtlos und fast ohne Herzaktivität. Bei der Überführung in das Krankenhaus verstarb die Patientin. Bei der Sektion fanden sich auch hier neben dunkelrotem flüssigen Blut eine sehr starke Rötung der Schleimhäute bei gelblich-blässer Hautfarbe und violettbläulichen Totenflecken. Die Pupillen waren über mittelweit. Ohren, Mund und Nasenöffnungen waren frei. Es bestand aber eine teigige Schwellung an der Innenseite der Unterschenkel. Der Längsbloodleiter enthielt dunkel-flüssiges Blut. Die Hirnhäute waren ohne Besonderheiten, die Hirnkonsistenz fest. Hirndurchschnitte ohne Besonderheiten. Auf beiden Lungen

und im Mittelfeld unter den Überzügen unzählige stecknadelkopfgroße und größere Blutunterlaufungen. In den Brusthöhlen kein ungehöriger Inhalt. Die Schleimhaut der Luftröhren sehr stark gerötet; die Lungendurchschnitte zeigten reichlich dunkel-flüssiges Blut. In den Luftröhren blutiger Schleim. Die Milz war leicht vergrößert, die Nieren bluthaltig, die Blasenschleimhaut gerötet. Beide Gaumemandeln, besonders die linke, zeigten eitrigen Inhalt. Magen- und Darminhalt eher flüssig. In Magen und Darm kotiger Inhalt. Die Dünndarmschleimhaut vereinzelt geschwollen und gerötet, die Leber blutreich, der Durchschnitt mit einem Stich ins Gelbliche, stellenweise mit gelblicher Fleckung.

Aus jüngerer Zeit liegen dann noch aus einer Zusammenstellung gewerblicher Vergiftungen durch Phosphorverbindungen von W. REINL wiederum Befunde anlaßlich einer tödlich verlaufenen Vergiftung auf einem Rheinschiff, das Ferrosilicium geladen hatte, vor. Auch in diesem Fall war die zwischen der Ladung und dem Wohnraum gelegene Wand gasdurchlässig gewesen. In der Nacht erkrankten vier Personen (2 Erwachsene und 2 Kinder) an Magenbeschwerden und mußten mehrfach erbrechen. Bei der Einlieferung ins Krankenhaus am anderen Morgen waren die beiden Kinder bereits verstorben, während der eine Erwachsene sich „an den Beinen wie gelähmt fühlte“. Die Erwachsenen erholteten sich jedoch in den nächsten Tagen (Einzelheiten sind leider nicht mitgeteilt). Die Leichen des 9 Wochen alten Knaben und des 14 Monate alten Mädchens wurden obduziert. Es fanden sich dabei Stauungslungen, Stauungen der Bauchorgane, bei dem Knaben ein leichtes Hirnödem und bei dem Mädchen außer einem mittleren Hirnödem noch eine Bronchiolitis und Bronchitis.

In allen diesen kurz referierten Fällen sind keinerlei histologische Befunde mitgeteilt worden. In den wenigsten Fällen ist der chemische Nachweis des Phosphorwasserstoffs an den Leichenteilen der Verstorbenen gelungen. Nur bei den letzten zwei Vergiftungen konnte (LUTZ-Essen) nach dem Verfahren, das auch wir verwandt haben, der Phosphorwasserstoff chemisch in den Organen nachgewiesen werden.

Der Mangel histologischer Befunde in den oben geführten Veröffentlichungen veranlaßte LOEWENTHAL zu Tierversuchen mit genauer pathologisch-histologischer Kontrolle, auf deren Ergebnisse wegen der frappanten Parallelen zu unseren Befunden ausführlicher eingegangen werden muß.

LOEWENTHAL fand nach kurzfristig wiederholter Einatmung von Phosphorwasserstoff in Konzentrationen von 50—100 ppm bei Kaninchen Hyperämie sämtlicher Organe, Stauung der Leber, Milz und Nieren und mitunter ein geringgradiges Lungenödem. Bei der histologischen Untersuchung der unter der Phosphorwasserstoffeinwirkung ad exitum gekommenen Tiere fanden sich nun in einigen Fällen eigentümliche Veränderungen: Neben einer hochgradigen Hyperämie des Hirns, einem leichten Hirnödem mit vermehrten perivasculären Lichtungshöfen zeigten sich kleine reaktionslose Blutungen im Hirn. Die Organe zeigten im übrigen eine starke Stauung und in der Leber eine herdförmige, trüb-körnige und hydropische Degeneration. Die von LOEWENTHAL mitgeteilten Leberbefunde entsprechen nach seinen Bildern etwa dem, was man heute unter dem Begriff der Vacuolisierung

der Leber versteht. Zu diesen Leberbefunden kamen ganz spezielle Hirnveränderungen. Diese bestanden in dicht stehenden, siebartigen, rundlichen Herden, die bei schwacher Vergrößerung wie Löcher aussahen, und deren Deutung große Schwierigkeiten machte. LOEWENTHAL nennt dieses Bild rein nach dem Aspekt „Status microcavernosus“.

Er bewertet dabei die überaus starke Stauung der Virchow-Robinschen Lymphräume zusammen mit der Blutstauung als Quellungsvorgang mit Gefäßwand-schädigung. Er meint, zu der Gefäßwandschädigung käme noch eine direkte Stauung der Lymph- und Intercellularflüssigkeit innerhalb der Spalten und Lücken der Glia mit Schädigung der Zellwände hinzu. Es handele sich insgesamt also um einen ganzen Komplex aus osmotischen und Permeabilitätsstörungen, die sich aber schwerlich auf einen Nenner bringen lassen. Die Leber- und Nierenbefunde bestätigen diese Erklärung der Hirnveränderungen. Als Entwicklungsstadien des „Status microcavernosus cerebri“ habe man im Anfang eine deutliche Aufquellung der Gliafasern, anschließend den körnigen Zerfall und Eintreten von homogen scheinender Flüssigkeit in die so entstandenen Aufhellungen beobachten können. Die Flüssigkeit sei dabei auch von den Gliazellen aufgenommen worden. Dies entspreche etwa dem Bild in der Leber, da es hier zu einer starken blasigen Aufquellung der Leberzellen gekommen sei mit anschließendem körnigen Zerfall des Parenchyma. Alle diese Vorgänge möchte LOEWENTHAL als osmotische und Permeabilitätsstörungen mit paralytischen und spastischen Zuständen der Capillaren infolge Einwirken des Phosphorwasserstoffs ansehen. Die Veränderungen in der Niere in Form der trüben Schwellung des Tubulusepithels dagegen bezeichnet er als eine direkte toxische Einwirkung des Phosphorwasserstoffs.

Auch in unseren Fällen konnten wir als hervorstechendsten Befund die Vacuolisierung (vacuolige Umwandlung) in der Leber sehen, ebenso das hochgradige ausgedehnte Hirnödem mit Auflockerung der Glia und den hochgradigen perivasculären und periganglionären Hohlraumbildungen. Die von LOEWENTHAL bei experimenteller Phosphorwasserstoffvergiftung erstmalig beschriebenen histologischen Veränderungen konnten bemerkenswerterweise somit auch beim Menschen nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der Deutung der vacuoligen Umwandlung der Leber gehen die Ansichten noch auseinander. Während L. H. KETTLER die Pathogenese noch als strittig ansieht, glaubt F. BÜCHNER sie ausschließlich auf eine Hypoxydose zurückführen zu können (nähere Einzelheiten s. die einschlägigen Handbücher). Nach der Nomenklatur BÜCHNERS wird man die hier bei der Phosphorwasserstoffvergiftung beobachtete vacuolige Umwandlung des Leberparenchyms am ehesten noch in die Gruppe der sog. dysenzymatischen Hypoxydosen einreihen können, obwohl die Befunde in ihrer starken Ausprägung doch eher auf toxische, nicht mehr reversible Schädigungen hindeuten. Dabei muß es zunächst dahingestellt bleiben, an welchem Stoffwechselkystem der Leber der Phosphorwasserstoff angreift. Die Beteiligung dysorischer Wirkungsmechanismen bei der Entstehung der angeführten histologischen Bildern nach Phosphorwasserstoffvergiftung wird sich andererseits jedoch nicht ganz von der Hand weisen lassen, dies insbesondere im Hinblick auf das hochgradige, vor allem perivasculär ausgebildete Hirnödem sowie die Lungenvänderungen in unserem Fall 3, bei dem das Ödem der Lungen sehr stark ausgeprägt gewesen ist. Man wird aber in Übereinstimmung mit LOEWENTHAL das *pathologisch-anatomische Bild der Vergiftung durch gasförmigen Phosphorwasserstoff*

grundsätzlich abgrenzen müssen gegenüber der sonstigen Phosphorvergiftung, die zu ganz anderen pathologisch-anatomischen Bildern, insbesondere einer hochgradigen pathologischen Leberverfettung führt.

In dem Prozeß vor dem Schöffengericht wurde der Betriebsleiter, der dem beteiligten Müllergesellen den Auftrag zur Durchgasung gegeben hatte, ohne sich darum zu kümmern, ob dieser als Durchgasungsleiter zugelassen war, zu 4 Monaten Gefängnis mit Bewährung verurteilt, und zwar wegen fahrlässiger Tötung im Zustand verminderter Zurechnungsfähigkeit. Es stellte sich nämlich im Verlauf des Verfahrens heraus, daß der Angeklagte im Frühjahr 1956 einen Unfall erlitten hatte, der zu einer schweren Commissio und einer Hirnblutung geführt hatte. Im Anschluß daran entwickelten sich charakteristische Persönlichkeitsveränderungen im Sinne einer Gleichgültigkeit mit mangelndem Verantwortungsbewußtsein und einer Initiativlosigkeit. Der Gutachter konnte ihm nach Kenntnis der klinischen Unterlagen den Schutz des § 51, Abs. 2 StGB nicht versagen. Bei der Strafzumessung hat das Gericht dann weiterhin zugunsten des Angeklagten eine Verkettung unglücklicher Umstände angenommen, die darin bestanden hätten, daß der Ehemann M. als kränklich bekannt gewesen sei und man seinen Klagen daher nicht sehr viel Gewicht beigelegt hätte. Außerdem habe er sich sehr viel im Zimmer aufgehalten und auch nicht mehr gelüftet. Weiterhin wurde eine gewisse Unterbrechung der Kausalität durch das Nichteingreifen des Arztes, obwohl Frau M. ihn gefragt hatte, ob ein Zusammenhang zwischen den Erkrankungen und einer Ungezieferbekämpfung bestehen könne, mitbewertet. Auch konnte dem angeklagten Betriebsleiter nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden, daß er Kenntnis erhalten habe von einem Vergiftungsfall in einem seiner anderen Kornspeicher, der sich einige Zeit vorher zugetragen hatte.

In diesem Falle hatte am 25. 2. 56 eine Begasung mit einer größeren Menge Delicia-Beuteln stattgefunden. Die angrenzende, in den Kornschuppen eingebaute Wohnung war vorher von den Bewohnern geräumt worden. Nach Beendigung der Begasung wurde der Schuppen ausgiebig belüftet und die Einwohner kehrten am 9. 3. 56 in ihre Wohnung zurück. Die Fenster des Schuppens wurden noch mehrere Tage offen stehengelassen. Erst am 23. 3. wurden die Fenster geschlossen, also am 27. Tag nach Beendigung der Durchgasung. Auch die Familie in der angrenzenden Wohnung schlief in dieser Nacht zum erstenmal bei geschlossenem Fenster in der an das Getreidelager angrenzenden Schlafstube. In den frühen Morgenstunden, etwa zwischen 2.00 und 4.00 Uhr, machten sich bei der gesamten Familie, zuerst bei den Kindern, Übelkeitsanfälle mit Erbrechen und Würgen im Halse bemerkbar. Sie benachrichtigten hierauf den Arzt. Dieser kam um 5.10 Uhr in die Wohnung und stellte folgendes fest (für die Überlassung des Befundes danken wir Herrn Dr. JORK): Der Mann lag im Bett mit erheblichen Kopfschmerzen. Der Puls war dünn und betrug 110 Schläge pro Minute. Der Patient hatte heftigst mehrfach erbrochen. Zwei Kinder hatten ebenfalls Erbrechen. Auch bei ihnen bestand ein Kreislaufkollaps. Die Ehefrau klagte dagegen nur über Kopfschmerzen, Brennen im Hals und Schwäche in den Gliedern. Auffallend war bei dem Mann eine gelbliche Blässe des Gesichts mit dicken Schweißperlen auf der kalten Haut. Bei diesem

Patienten traten später auch stinkende Diarrhoen ein (Knoblauchgeruch?). Der Arzt hatte in der Wohnung einen deutlich scharf stechenden Geruch wahrgenommen, der ihn an eine Gasausbildung im Kriege erinnerte. Außerdem erschien ihm das Wohnen in einem Kornspeicher verdächtig. Die Behandlung bestand in Zufuhr zentraler und peripherer Kreislaufmittel und dem Verbringen der Patienten an die Luft. Eine spätere Kontrolle der Leberfunktion und des Kreislaufs war vollständig zufriedenstellend.

Bei den späteren Ermittlungen des zuständigen Gesundheitsamtes wurde das Auftreten einer derartigen Vergiftung 27 Tage nach Beendigung der Durchgasung darauf zurückgeführt, daß die Delicia-Beutel bei sehr starker Kälte und Trockenheit im Februar 1956 ausgelegt wurden, und die Zersetzung des Präparates unter diesen Umständen nur sehr langsam und teilweise erfolgt sei. Bei Eintreten von wärmerem, feuchtem Wetter im März setzte dann eine beschleunigte Zersetzung und Gasentwicklung ein. Die Delicia-Beutel waren noch nach der Begasung im Korn belassen worden.

Dieser letztere, bei der Hauptverhandlung bekannt gewordene Vergiftungsfall läßt ebenfalls erkennen, daß bei Vorhandensein von Wohnungen in Kornspeichern, die mit Delicia durchgast werden müssen, eine besonders strenge Beachtung der einschlägigen Vorsichtsmaßnahmen gefordert werden muß.

Der an der Durchgasung beteiligte Müllergeselle wurde vom Gericht freigesprochen, da ihm ein Verschulden mit ausreichender Sicherheit nicht nachzuweisen war.

Literatur

BAHR u. LEHNKERING: Phosphorwasserstoffvergiftung durch elektrolytisch gewonnenes Ferrosilicium. *Vjschr. gerichtl. Med.* **32**, 123—129 (1906). — BREZINA, E.: Die gewerbliche Vergiftung und ihre Bekämpfung. Stuttgart 1932. — BÜCHNER, F.: Die Hypoxydosen. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, herausgeg. von F. BÜCHNER, Bd. IV, Teil 2, S. 569—668. 1957. — FLURY, F.: Moderne gewerbliche Vergiftungen in pharmakologisch-toxikologischer Hinsicht. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **138**, 65—82 (1928). — FLURY, F., u. Fr. ZERNIK: Schädliche Gase, 1. Aufl., S. 169—171. Berlin: Springer 1931. — GESSNER, O.: Tödliche Phosphorwasserstoffvergiftung durch „Delicia“-Kornkäferbegasung (Aluminiumphosphid). *Sammel. Vergiftungsf.* **8** (B 79), 13 (1937). — KETTLER, L. M.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, herausgeg. von M. STAEMMLER, 11. u. 12. Aufl., S. 960. Berlin: W. de Gruyter 1958. — LOEWENTHAL, M.: Phosphorwasserstoffvergiftungen. *Schweiz. Z. allg. Path.* **12**, 313—350 (1949). Hier die ältere Literatur! — OETTEL, H.: Gewerbliche Vergiftungen durch Gase, Dämpfe und Staubarten. *Arch. Toxikol.* **15**, 42—60 (1954). — REINL, W.: Über gewerbliche Vergiftungen durch Phosphorverbindungen. *Arch. Toxikol.* **16**, 158—181 (1956). — STRAUB, W.: Tödliche Phosphorwasserstoffvergiftung. *Sammel. Vergiftungsf.* **1** (A 51), 115 (1930). — TAEGER, H.: Die Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten, 1. Aufl., S. 54—58. Berlin: Springer 1941. — TELEKY, L.: Gewerbliche Vergiftungen, 2. Aufl., S. 150—152. Berlin: Springer 1955. — WEBER, H. H.: Phosphorwasserstoffnachweis. *Arb. Reichsgesundh.-Amte* **67**, 183—185 (1935).

Prof. Dr. med. W. HALLERMANN, Dipl.-Chem. Priv.-Doz. Dr. med. O. PRIBILLA,
Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität,
Kiel, Hospitalstr. 42

ARCHIV FÜR KRIMINOLOGIE

Monatsschrift

für naturwissenschaftliche Kriminalistik und Polizeiarchiv
von Dr. Hans Gross, fortgeführt von Geh. Rat Dr. Robert Heindl

Unter Mitwirkung von

Walter Specht

Prof. Dr. habil., München

Herbert Kalicinski

Leit. Direktor des Polizei-Instituts, Hiltrop

herausgegeben von

Franz Meinert

Präsident a. D.

**Es erschienen bereits über
120 Bände**

More than 120 volumes have already been published.

3 Doppelhefte (= 1 Halbjahr) bilden 1 Band. Preis des Doppelheftes 7,50 DM zuzüglich Postgebühren. Abonnementsannahme durch alle Buchhandlungen oder durch den Verlag des „Archiv für Kriminologie“, Lübeck, Mengstr. 16.

6 numbers (half a year) = 1 volume. Prize of the double number: USA-dollars 1,80, £-/13/-, sfr 7,80, plus postage fees. For subscription write to your bookseller or to „the publisher of the Archiv für Kriminologie“, Mengstr. 16, Lübeck (Germany).

Ab Band 115 vollständig lieferbar
(Band 1—114 vergriffen)

Jedes Heft ist illustriert mit Kunstdrucktafeln

bei Schmidt-Römhild

gegründet um 1500

Lübeck

So urteilt die in- und ausländische Fachpresse:

„Von allen kriminaltechnischen Zeitschriften
der Welt

ist das ‚Archiv für Kriminologie‘ die älteste, größte und wichtigste“
schrieb Söderman in Kriminalteknisk Tidskrift, Stockholm.

„Of all the criminal-technical periodicals
in the world

the ‚Archiv für Kriminologie‘ is the oldest, greatest and most important“.
Söderman wrote in Kriminalteknisk Tidskrift, Stockholm.

Und das „Journal of Criminal Law, Criminology and Police Science“, die maßgebende
kriminalistische Zeitschrift der USA, schrieb im 46. Band (1955):

„Das ‚Archiv für Kriminologie‘, seit 1917 von Heindl geleitet, wurde das große
internationale Forum für die Diskussion und Einführung neuer kriminalistischer
Methoden. Es wurde das Vorbild für ähnliche Zeitschriften in allen anderen Ländern
der Welt.“

„The ‚Arch. f. Krim.‘ gained an international reputation as the great forum for
discussion and introduction of modern criminological methods and became the model
for similar journals in other countries.“

„Auch der vorliegende Band ... beweist, daß der Herausgeber sich seiner hohen
selbstgewählten Verpflichtung, auf dem kriminaltechnischen Sektor in Wort und Bild
nur das Beste zu bieten, weiterhin uns unbirrbar treu geblieben ist.“

(Öffentliche Sicherheit, Wien, Österreich)

„Durch Jahrzehnte war das ‚Archiv‘ ein fester Begriff für jeden Kriminalisten und
daß es seiner Tradition getreu auf gleichem Niveau erscheint, dafür bürgt der Name
des Altmeisters der Kriminologie Geheimrat Dr. Heindl und seiner Mitarbeiter
Kalicinski und Meinert.“

(Neues Polizeiarchiv, Stuttgart)

„Es wäre dringend zu wünschen, daß gerade dieses Archiv von allen in der Straf-
rechtspflege tätigen Juristen zur Kenntnis genommen würde, da es rasch und zu-
verlässig über alle neuen Methoden naturwissenschaftlicher Spurenforschung im
Dienst der Verbrechensaufklärung unterrichtet.“

(Zeitschrift für die gesamte Strafrechtswissenschaft)

„Es kommen eine Reihe namhafter Kriminalisten, Gerichtsmediziner, -chemiker,
-psychiater und Polizeifachleute zu Wort, die einen Stock lebendigen Wissens ver-
mitteln, auf dem der Kriminalsachbearbeiter weiter aufbauen kann. An gut durch-
dachten realen Verbrechensbegehungern erläutern Autoren aus verschiedenen Ländern
Entdeckungen medizinischer, chemischer und physikalisch-chemischer Forschungsarbeit
naturwissenschaftlicher Kriminalistik, die, wie wir immer wieder feststellen müssen,
fast ans Wunderbare grenzt. Durch Genauigkeit, Gründlichkeit und Gewissenhaftigkeit
in der Art der dargestellten Kriminalfälle ist es meist schwer, tief in die Materie
der kriminalistischen Untersuchungskunde einzudringen. — Die exakte schriftliche
Ausdrucksweise, die sachlich exakte und phrasenlose Darstellung der einzelnen Ab-
handlungen mit zahlreichem Bildmaterial fördert ohne Zweifel die fachliche Aus- und
Weiterbildung auf dem Spezialgebiet der Verbrechensaufklärung.“

(Polizei und Recht)

Mitarbeiter und Abonnenten in:

America, Australien, Belgien (Belgium), Canada, Ceylon, China, Dänemark (Denmark), England, Frankreich (France), Holland, Italien (Italy), Indien (India), Japan, Java, Jugoslawien, Norwegen (Norway), Österreich (Austria), Persien, Rußland (UdSSR), Schweden, Schweiz (Switzerland), Ungarn (Hungary), Deutschland.

In den letzten Heften erschienen u. a. folgende Abhandlungen:

Verbrechen im Affekt von D. Wallindras, Rechtsanwalt in Athen — Die Gaschromatographie als neue Methode in der forensischen Toxikologie und Kriminalistik von Prof. Dr. Dr. E. Weinig und L. Lautenbach, Erlangen — Eine neue Technik als naturwissenschaftlicher Beitrag zur Altersbestimmung von Knochenfunden von Prof. Dr. W. Specht und Dr. med. S. Berg, München — Über den sog. Salivary-Typ von Toshihiko Katatae, Japan — Der Schwurgerichtsprozeß in Kaiserslautern gegen den Zahnarzt Dr. Richard Müller von Prof. Dr. B. Mueller, Heidelberg — Vorbeugende freiheitsberaubende Maßnahmen von Prof. Dr. Max Horow, Graz — Das Sichtbarmachen latenter Fingerabdrücke durch Joddampf von Wiebe und Miles, Polizeilaboratorium San Francisco — Mordversuch mit Leuchtgas oder Unfall? von Dr. J. W. Verburgt, Den Haag — Richtige Taktik der ersten Ermittlungsbeamten bringt das Sachverständigen-Gutachten erst zur Wirkung (Versicherungsbetrug) von Dr. Ing. habil. A. Schöntag, München.

Bildproben aus dem Archiv für Kriminologie

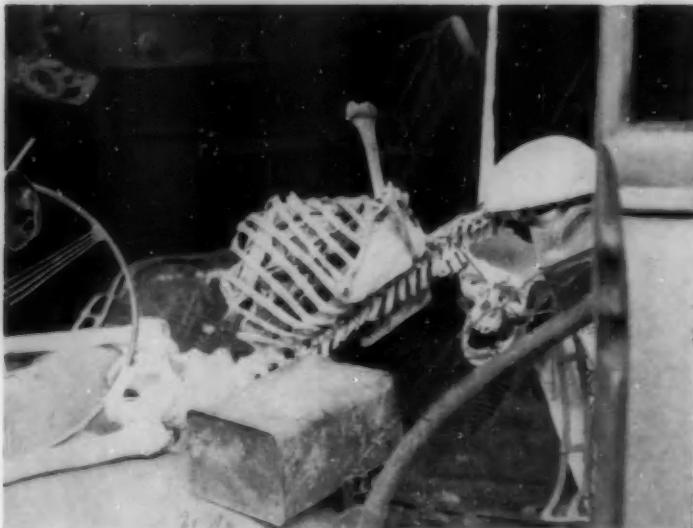


Abb. 11

Rekonstruktion der Lage der Reste des Kopfes der Leiche, markiert durch ein Schädeldach. Die Reste des Schädeldaches lagen auf dem Kanister B, entsprechend der Tatortaufnahme Abb. 9, fernerhin abgeschmolzener Bügel auf dem Kanister (Aus der gleichen Lichtbildmappe des Erkennungsdienstes Kaiserslautern).

Zu Prof. Dr. B. Mueller: „Der Fall des Zahnarztes Dr. Müller“

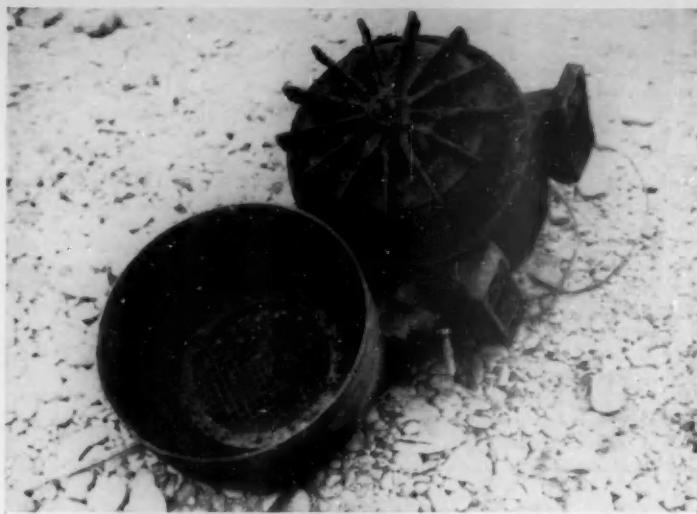
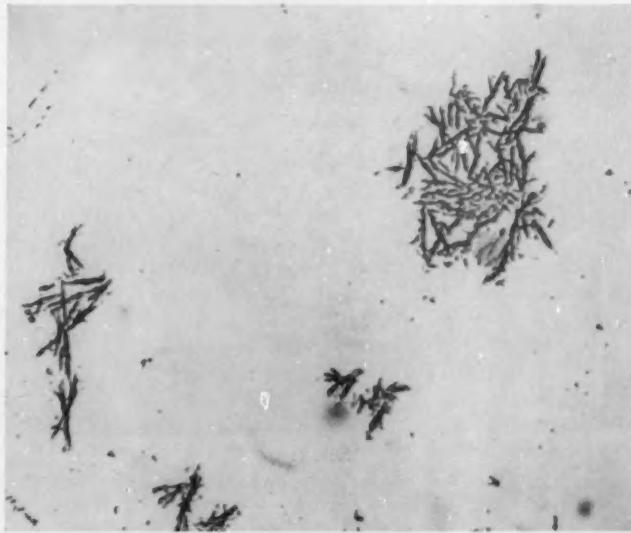


Abb. 8

Die Öffnung des Gehäuses des 3-PS-Antriebsmotors für den Exhaustor zeigt in dem gesamten Motorinneren starke Nitrolackrückstände

Zu Schöntag: "Unfall-, Brand- und Explosionsgefahr
in Spritzlackierräumen"



Oxaluramidkristalle bei Zyankalivergiftung

Zu Thoma: "Mikrochemischer Nachweis von Zyankali"

Aus der Dienststelle des Landesgewerbeärztes im Hessischen Ministerium für Arbeit,
Volkswirtschaft und Gesundheitswesen
(Leiter: Regierungsmedizinaldirektor Dr. H. GROETSCHEL)

Gruppenerkrankung bei der Anwendung von Äthylenglykolmonomethyläther als Lösemittel in einer Druckerei

Von

H. GROETSCHEL und D. SCHÜRMANN

(Eingegangen am 1. September 1958)

Der Dienststelle des Landesgewerbeärztes für Hessen wurde im Jahre 1957 eine Gruppenerkrankung gemeldet, die bei der Anwendung von Methylglykol (= Äthylenglykolmonomethyläther) als Lösemittel in einer kleinen Druckerei aufgetreten war.

Der Betrieb hatte sich im Frühjahr 1957 eine Druckmaschine ange schafft, die im Vierfarbendruck mit „Anilinfarben“ arbeitete, und zwar wurden diese Farben erstmals am 23. 4. 57 bezogen; es wurde damit bis zum 27. 6. 57 gearbeitet, bis zum Auftreten von Erkrankungen in dem Betrieb. Langwährende Ermittlungen ergaben, daß die Druckfarbe außer etwas Schellacklösung 62,4 Teile Methylglykol enthielt. Nach Anwendung dieser Farbe stellten sich bei allen 10 im Druckraum beschäftigten Personen Beschwerden ein. Diese bestanden in Erbrechen, in Verschlechterung des Seh- und Hörvermögens, ferner in Geschmacksstörungen. Alle gaben an, sie seien „wie betrunken“ gewesen. Die Beschwerden setzten Ende Mai ein, sie besserten sich immer über das Wochenende und schwanden bei den meisten sofort nach Aussetzen der verwendeten Farbe.

Vier von den Erkrankten wurden ärztlich als Berufskrankheit angezeigt. Die behandelnden Ärzte erstatteten kurze Berichte.

Fall 1. Bei dem einen (K. G.) stellte der Arzt einen Erschöpfungszustand mit abnormem Schlafbedürfnis und Herzsensationen ohne faßbaren Befund fest. Der Erkrankte klagte über beträchtliches Ohrensausen, über verschwommenes Sehen und über Hörstörungen, er hörte „wie unter Wasser“. Beim Autofahren habe eine Herabsetzung des Reaktionsvermögens bestanden, besonders abends, außerdem bestand Streitsüchtigkeit. Der Erkrankte ging dann 6 Wochen in Urlaub. Dort besserte sich der Zustand schnell. Ende Juli klagte er noch über Ohrensausen, angeblich hörte er auch noch etwas schlechter als früher.

Fall 2. Ein anderer Kranke (M. B.) mußte in eine Nervenklinik eingeliefert werden und wurde dort vom 29. 5. bis 8. 7. 57 wegen einer Psychose behandelt. Aus der Vorgeschichte ist wichtig, daß er mit 18 Jahren eine Luesinfektion durchgemacht hatte; die Blutreaktionen

waren noch komplett positiv, dagegen die Liquorreaktionen negativ bei normaler Zusammensetzung des Liquors. Die Erkrankung begann plötzlich mit Schwindelgefühl, ferner redete er durcheinander. Angeblich stieg die Temperatur auf 38° an. Es heißt in dem Bericht der Klinik wörtlich weiter:

„Bei der Aufnahme in der Klinik war B. psychomotorisch unruhig, er war nicht zu fixieren, gab keine oder falsche Antworten, halluzinierte optisch und akustisch. Der neurologische Befund ergab regelrechte Pupillenreaktionen, die Reflexe der unteren Extremitäten waren auf-fallend schwach, der rechte Achillessehnenreflex fehlte. Die BSG war auf 73/119 mm stark beschleunigt, Rest-N 43 mg-%, Thymoltest ++, Cadmiumtest ++, Takata 80 mg-%. Im Elektroenzephalogramm fand sich eine pathologische Verlangsamung. Es wurde eine Penicillin kur durchgeführt. Während der weiteren Beobachtung klang die Psychose vollständig ab. Differentialdiagnostisch wurde eine symptomatische Psychose bei luischem Gefäßprozeß in Erwägung gezogen. Zur weiteren Klärung der erhöhten Senkung wurde Patient in eine Medizinische Univ.-Klinik verlegt. Röntgenologisch fiel dort eine im Sinne der Mesoarthritis veränderte Aorta auf. Für ein Neoplasma fand sich kein Anhalt. Das Weltmannband war mit 1—3 stark verkürzt, Hämatokrit mit 37% deutlich erniedrigt, Anämie, Lymphopenie. Im Bereich des rechten Lungenoberlappens bestand eine Infiltration, die nach Ausschluß anderer Ursachen als pneumonisch bedingt angesehen werden mußte.“

Psychiatrischerseits handelte es sich somit um eine vorwiegend als symptomatisch zu wertende Psychose. Welche Bedeutung nun der alten Lues oder dem Lungeninfiltrat hierfür zukommen mag, kann nicht ohne weiteres entschieden werden.“

Die weitere Beobachtung ergab dann bei dem Patienten eine pneumonische Infiltration des rechten Oberlappens, die während des Klinik-aufenthaltes weitgehend zurückging. Die im 18. Lebensjahr erworbene Lues hatte auch zu Veränderungen an der Aorta im Sinne einer Mesoarthritis luica geführt.

Es fragt sich, ob vielleicht diese von der Vergiftung unabhängigen Leiden, also eine mutmaßlich vorhandene luische Hirnschädigung oder die durch die Lungenentzündung verursachte Temperaturerhöhung, die Ursache dafür waren, daß die psychischen und neurologischen Störungen in diesem Fall besonders schwer in Erscheinung traten.

Fall 3. Über einen dritten Fall (Ch. H.) berichtete der Arzt, daß der Erkrankte über Schlaflosigkeit, Erregungszustände, Konzentrations-unvermögen und Appetitlosigkeit geklagt habe. Organisch bestand kein krankhafter Befund bis auf eine Urobilinogenvermehrung im Harn. Die Leber war nicht vergrößert. Es fand sich neurologisch „äußerste Steigerung der Reflexe, insbesondere der Patellarreflexe“. Psychisch stand im

Vordergrund eine Unruhe mit leichter Verwirrung und zeitweiser Desorientierung.

Fall 4. Bei einer vierten Erkrankten (E. R.) stellte der behandelnde Arzt eine „exogene Neurose“ fest. Die Betreffende klagte über Übelkeit, Kopfschmerzen und starkes Schwindelgefühl. Es fanden sich bei ihr psychische Verwirrungszustände mit schizophrenen Zügen. Durch symptomatische Behandlung mit Sedativa gingen nach Arbeitsunterbrechung die Beschwerden rasch zurück.

Ob und in welchem Umfang bei den Beschwerden auch eine gegenseitige psychogene Beeinflussung eine Rolle spielte, ist schwer abzuschätzen. Bei einer späteren Betriebsbesichtigung wurde jedoch festgestellt, daß das Methylglykol inzwischen durch Äthylglykol ersetzt worden war. Die vier Erkrankten hatten ihre Arbeit am alten Arbeitsplatz wieder aufgenommen; drei von ihnen waren beschwerdefrei, nur einer (K. G.) klagte noch über Sausen in den Ohren und geringe Schwerhörigkeit links. Der Betrieb hatte inzwischen den Raum auch besser be- und entlüftet.

Über die Toxikologie des Methylglykols wird in der Literatur verschiedentlich berichtet. Angaben über *Tierversuche* finden sich unter anderem bei LEHMANN-FLURY; WERNER, MITCHELL, MILLER und v. OETTINGEN. Nach LEHMANN und FLURY ist die örtliche Reizwirkung gering. Bei Kaninchen wurde eine Reizwirkung auf die Haut nicht festgestellt, die Bindehaut war wenig gereizt. Es kam zu einer vorübergehenden leichten Rötung und Schwellung und zu geringer Eitersekretion. Resorptiv fand sich bei akuter Einwirkung beim Kaninchen nach einmaliger Injektion von 2,0 cm³/kg am folgenden Tag Mattigkeit, angestrengte Atmung und Eiweißausscheidung im Harn. Nach zwei Tagen trat der Tod ein. Die Sektion ergab Nierenschädigung. Ein nahezu gesättigtes Gas-Luftgemisch, nämlich 30 mg/Liter (= etwa 1 Vol.-%), bewirkte bei ein- bis dreistündiger Einatmung an Meerschweinchen, Katzen und Kaninchen außer geringer Tränensekretion teilweise Koordinationsstörungen und in wenigen Fällen Nierenreizung. Katzen und Kaninchen erholteten sich, mehrere Meerschweinchen gingen nach 2—14 Tagen an Lungenentzündung und Nierenschädigung zugrunde. Bei Mäusen wurden nach 10 mg/Liter (= etwa 0,3 Vol.-%) nach etwa 5 Std Gehstörungen und nach etwa 6 Std Seitenlage gefunden. Nach Einatmung von mehr als 10 mg/Liter und 7stündiger Einatmung starben alle Tiere. Nach chronischer Zufuhr mittels Injektionen, Verfütterung oder Einatmung bei Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen kam es zu Mattigkeit, Zittern, Nahrungsverweigerung, Seitenlage, zu oberflächlicher bzw. erschwerter Atmung, zu Streckkrämpfen und zum Auftreten von Eiweiß, roten Blutkörperchen und auch Cylindern im Harn.

Bei der Sektion der eingegangenen und getöteten Tiere wurden Reizung der Lufttröhren und der Lungen sowie Schädigung der Nieren (Glomerulitis) gefunden.

Nach WERNER, MITCHELL, MILLER und v. OETTINGEN fanden sich bei Hunden nach Inhalation von 750 ppm. Methylglykol 7 Std lang täglich und 5 Tage wöchentlich durch 12 Wochen hindurch unter anderem geringgradige Verminderung des Hämoglobins und der Erythrocyten und Linksverschiebung. Manchmal wurden auch Anzeichen von Leberschädigung festgestellt, ferner auch leichte Hämaturie, aber keine Vermehrung von Oxalkristallen im Urin und auch keine bemerkenswerten Nierenschäden. Schließlich erwähnen LEHMANN und FLURY, daß nach Verfütterung bei Tieren auch Durchfälle beobachtet worden sind.

Beim *Menschen* war bis 1936 noch kein Vergiftungsfall beschrieben worden.

Der erste Bericht über eine Vergiftung beim Menschen, und zwar über eine gewerbliche Schädigung, stammt von DONLEY. Sie schildert einen Erkrankungsfall bei einer 45 Jahre alten Frau, die in der Hemdenfabrikation in USA beim „fusing“ process beschäftigt war, ein Verfahren, das damals etwa seit 2 Jahren angewendet wurde. Der Prozeß besteht darin, daß Hemdenkragen in eine Lösung getaucht werden und dann in eine heiße Presse gelangen, um sie zu trocknen und zu steifen.

Bei der Frau stellten sich Beschwerden ein, nachdem sie 6 Monate lang ununterbrochen mit dem neuen Verfahren gearbeitet hatte. Im Arbeitsraum war keine besondere Ventilation angebracht. Es wurden auch keine Masken getragen, um die Einatmung der Dämpfe zu verhüten. Die ersten Krankheitszeichen stellten sich zu Beginn des Herbstes ein, als man die Fenster schließen mußte. Bei der Patientin bildeten sich die Anzeichen einer Encephalopathie heraus mit Störungen der Atmungsorgane, so daß eine Klinikaufnahme erforderlich wurde. Die Patientin klagte 3 Wochen vor der Krankenhausaufnahme hauptsächlich über unbestimmte Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Interesselosigkeit. Es fanden sich Vergeßlichkeit und plötzliches Abbrechen in der Mitte eines Satzes. Manchmal war sie völlig desorientiert und wenn sie unbeobachtet war, schlief sie sofort ein, auch nach den Mahlzeiten und sogar während der Arbeit. Die neurologische Untersuchung ergab Ungleichheit der Pupillen, eine Verringerung des linken Patellarreflexes und eine Ataxie der Arme und Beine. Die Bauchdeckenreflexe waren nicht auslösbar. Bei dem übrigen Empfindungstesten wirkte die Patientin nicht mit. Im Blut fanden sich 3,5 Millionen rote Blutkörperchen bei 85% Hämoglobin. Die Leukocyten betragen 7000 mit 46% Lymphocyten. Der Urin war o. B., es wurde auch kein Aceton gefunden.

Der Klinikaufenthalt der Patientin dauerte 14 Tage. In der ersten Woche war sie dauernd schlaftrig und verwirrt. Sie kannte die Personen nicht und urinierte auf den Fußboden. Das Erinnerungsvermögen war schlecht, besonders für die jüngsten Ereignisse. Sie lehnte auch verschiedene Untersuchungen ab. Eine Bronchitis und Rhinitis, die von Anfang an bestanden hatten, ließen sich auch weiterhin nachweisen. In der zweiten Woche des Klinikaufenthaltes besserten sich alle Symptome. Sie wurde nach 2 Wochen entlassen als nett und sauber gekleidete Person, die einen Gang hatte, als wenn sie zu enge Schuhe trüge. Sie war begierig, nach Hause zu kommen, um zu ihrer Arbeit zurückzukehren. Die Diagnosen bei der Entlassung lauteten:

1. Psychose, verursacht durch äußere Einflüsse von Vergiftung. 2. Toxisches Gehirnleiden (encephalopathy, toxic). 3. Akute Rhinitis, verursacht durch giftige Gase. 4. Bronchitis verursacht durch giftige Gase. 5. Phlegmasia alba dolens. (Die Patientin hatte doppelseitige Ödeme der Extremitäten als Folge von purperaler Phlebitis vor 17 Jahren.)

Drei Monate nach der Entlassung war sie zu ihrem früheren Arbeitgeber zurückgekehrt, verrichtete aber andere Arbeiten; ihr Gesundheitszustand war gut. Es wurden auch keine Auffälligkeiten ihrer Persönlichkeit bemerkt.

Angeblich sollen zwei Mitarbeiterinnen in ähnlicher, aber leichterer Form erkrankt sein. Sie klagten über zunehmende Müdigkeit und zwar ebenfalls seit Beginn des Herbstes. Ähnlich wie in dem beschriebenen Fall gaben auch sie Anschwellen der Füße und Beine an und eine dritte dort beschäftigte Frau auch „busood clots“.

Das von der Patientin im Betrieb benutzte Lösemittelgemisch setzte sich wie folgt zusammen:

dimethyl phthalate, weniger als	3 %
methyl cellosolve, (= Methylglykol), weniger als	3 %
isopropyl alcohol	74 %
Wasser	20 %

Dimethylphthalat ist ein hochsiedender Kohlenwasserstoff, der bei gewöhnlicher Zimmertemperatur und gewöhnlichem Druck nur schwach verdampft. Die Möglichkeit einer toxischen Wirkung muß aber angenommen werden, wenn es großer Hitze wie bei einem Trockenprozeß ausgesetzt ist. Dimethylphthalat kann also als Krankheitsursache nicht völlig ausgeschlossen werden. In erster Linie kommt jedoch Methylglykol in Frage, zumal wenn man die weiter unten beschriebenen Krankheitsfälle berücksichtigt, bei denen Lösemittelgemische mit bedeutend höherem Gehalt an Methylglykol verwendet wurden, die sonst keine toxischen Substanzen enthielten.

PARSONS und PARSONS berichteten dann im Jahre 1938 über zwei Brüder im Alter von 20 und 22 Jahren, die im gleichen Betrieb beschäftigt waren, und zwar der ältere 12 und der jüngere 3 Monate lang. Auch sie arbeiteten in einer Hemdenfabrik, in der Lösemittel verwendet wurden zum Steifen von Kragen. Die beiden Patienten arbeiteten zusammen mit 8 anderen jungen Männern in einem Raum, in dem Hemdenkragen in eine Lösung getanzt wurden. Der betreffende Tank war mit der Aufschrift „Gift“ gekennzeichnet. Nach dem Imprägnieren passierten die Kragen eine Trockenmaschine und eine Presse. Alle Beschäftigten trugen bei der Arbeit Gummihandschuhe. Es handelte sich um dasselbe „fused collar“-Verfahren wie bei dem Fall von DONLEY.

Der Ältere war früher stets aktiv und vergnügt. Seit seiner Arbeit im Tauchraum vollzog sich eine völlige Umwandlung seines Wesens. Er wurde interesselos, schließt viel, war wie benommen und verlor jegliches Interesse an all den Dingen, die ihm früher Freude gemacht hatten. Seine Freunde bemerkten eine völlige Änderung seiner Persönlichkeit. Aus den Befunden interessiert ein Gewichtsverlust über 9 Pfund seit der Beschäftigung. Es bestand ein stupides Aussehen. Die Pupillen waren weit und reagierten langsam. Die Bindehäute waren gereizt und der Augenhintergrund war o. B. Es fanden sich verstärkte Reflexe, Fußklonus, Hypertonie aller Skelettmuskeln und Rigidität der Bauchmuskulatur. Das Blut ergab eine hyperchrome Anämie, eine vorübergehende Leukopenie von 3200 bei relativer Lymphocytose und einen hohen Prozentsatz von Jugendformen.

Es wurde die Diagnose gestellt: Encephalopathie und Leukopenie, verursacht durch toxische Lösemittel. Die neurologischen und Blutveränderungen gingen langsam zurück. Bei der Krankenhausentlassung, etwa $2\frac{1}{2}$ Monate nach Aufgabe der Arbeit, war kein krankhafter Befund mehr zu erheben.

Der jüngere Bruder klagte über Schmerzen und Brennen der Augen und über Nebelssehen, so daß er eine Erblindung befürchtete. Auch er war sehr schlaflos. Er hatte in 3 Monaten 11 Pfund an Gewicht verloren. Es bestanden anfallsweise Schwindel und zunehmende Schwäche. Die Stimmung war gedrückt und wie benebelt. Auch bei ihm kam es zu einer völligen Änderung der Persönlichkeit. Der objektive Befund ergab eine geistige Verlangsamung bei großer allgemeiner Schwäche. Die Bindehäute waren gereizt, der Augenhintergrund o. B. Neurologisch fand sich eine Hypertonie der Muskulatur ähnlich wie beim Tetanus. Die Reflexe waren gesteigert. Es bestand eine mäßige Ataxie und Fußklonus rechts. Der Romberg war positiv, Babinski negativ. Auch bei ihm wurde eine schnell vorübergehende Leukopenie von 2550 Leukozyten festgestellt. Bei der Entlassung nach $2\frac{1}{2}$ monatiger Krankenhausbehandlung bestand noch etwas Schwindel und Augenbrennen. Später erfolgte völlige Heilung.

Das Lösemittel, mit dem die Oberhemdkragen imprägniert wurden, enthielt Methyl Cellosolve und „Solox“.

Letzteres besteht aus: Ethyl alcohol 90,0%,
Methyl alcohol 4,4%,
Ethyl acetate 4,7%,
Petroleum naphtha 0,9%.

Der Prozentgehalt an Methylglykol ist bei PARSONS und PARSONS nicht angegeben, nach GREENBURG u. Mitarb. betrug er jedoch 30%.

Die Autoren sehen das Krankheitsbild an als eine Encephalopathie. Diese Diagnose wurde abgeleitet aus dem Persönlichkeitswechsel, dem Interesseverlust an den früheren Steckenpferden, an dem Schlafbedürfnis, dem Schwindel, dem allgemeinen Hypertonus der Skelettmuskulatur, der allgemeinen Hyperreflexie, dem vorübergehenden Fußklonus, aus der mäßigen Ataxie bei positivem Romberg und aus der Pupillenerweiterung bei verlangsamter Reaktion.

Die beiden Autoren weisen dann auf Ähnlichkeiten und Unterschiede ihrer beiden Fälle mit demjenigen von DONLEY hin. Dieser zeigte ausgesprochene psychopathische Symptome, während hier nur ein Persönlichkeitswandel festzustellen war.

Die beiden Autoren nehmen als Ursache sowohl der von ihnen beschriebenen Erkrankungen als auch der von DONLEY beschriebenen Erkrankung Methylglykol an, da dieser Stoff in beiden Imprägnierungsmitteln enthalten war. Bei der Ernsthaftigkeit des Symptoms wird die Durchführung von Tierversuchen für notwendig gehalten, weil bei längerer Einwirkung dieses Lösemittels Dauerschäden und unter Umständen sogar Todesfälle für möglich gehalten werden.

Wegen der von den beiden PARSONS festgestellten Erkrankungen stellten GREENBURG u. Mitarb. als Angehörige der Abteilung für Industrie-Hygiene des Arbeitsministeriums des Staates New York amtliche Ermittlungen in dem betreffenden Betrieb an. Diese ergaben, daß auch bei 8 weiteren Mitarbeitern leichtere Beschwerden vorhanden waren. Ferner hatte aus diesem Betrieb ein Mann, der vorher schon der Einatmung dieses Lösungsmittels ausgesetzt war, Entschädigungsansprüche gestellt wegen „multiple neuritis of toxic origin“. Das Methylglykol wurde seit etwa 1936 benutzt als Lösemittel für „cellulose acetate“ bei dem sog. „fused collar“-Verfahren. Vor Ausbruch der beiden akuten Erkrankungen hatte die Absaugung an den Pressen schlecht funktioniert. Daher wurden die Lösemitteldämpfe unzureichend entfernt. Später vorgenommene Untersuchungen in dem Betrieb ergaben bei offenen Fenstern 25 ppm, bei teilweise geschlossenen Fenstern 76 ppm Methylglykol. Die anderen Bestandteile sollen unter den toxischen Werten gelegen haben, hauptsächlich wurde Äthyl-Alkohol festgestellt. Diese Tatsache lenkte den Verdacht auf Methylglykol als Krankheitsursache.

Es darf jedoch nicht außer acht gelassen werden, daß die Arbeitsplatzanalysen von GREENBURG u. Mitarb. nicht zum Zeitpunkt der Erkrankung gemacht wurden, sondern erst später gelegentlich einer Betriebsbesichtigung. Die zum Zeitpunkt der Erkrankung vorhandenen Methylglykol-Konzentrationen können also möglicherweise wesentlich höher gewesen sein.

Erwähnenswert ist schließlich noch eine nichtberufliche Vergiftung durch Methylglykol, und zwar ein Todesfall, der 1946 von YOUNG und WOONER beschrieben wurde. Es handelte sich um eine akute Vergiftung durch Trinken einer großen Menge von Methylglykol, wahrscheinlich infolge von Verwechslung mit Trink-Alkohol bzw. als Alkohol-„Ersatz“. Es kam zum Koma und, ohne daß das Bewußtsein wiedererlangt worden wäre, nach 5 Std zum Tod. Die Leichenöffnung ergab eine hämorrhagische Gastritis und toxische Veränderungen an Nieren und Leber.

Überblickt man die Kasuistiken von DONLEY und PARSONS, so geben sich deutliche Parallelen mit den von uns beobachteten Fällen, bei denen ebenfalls die psychischen Veränderungen das Krankheitsbild beherrschten. Faßt man die Beobachtungen der Kasuistik und die eigenen Feststellungen zusammen, so ergibt sich folgendes *Vergiftungsbild*:

Die *subjektiven* Klagen bestehen in Kopfschmerzen, Schwindel, Schwäche, Vergeßlichkeit, Herabsetzung des Reaktionsvermögens, z. B. auch beim Autofahren, Konzentrationsunvermögen, Desorientiertheit, Verwirrsein („wie benebelt“), Interesselosigkeit, gelegentlicher Schlaflosigkeit, häufiger aber abnormem Schlafbedürfnis, Streitsucht und Erregungszuständen. Die Kranken schlafen ein, wenn sie unbeobachtet sind, und zwar auch während der Arbeitszeit und während der Mahlzeiten. Häufig tritt eine völlige Änderung der Persönlichkeit ein. Die Kranken verlieren alles Interesse an den Dingen, die ihnen früher Freude bereiteten. Gelegentlich wurde auch geklagt über Augenbrennen, Nebelsehen, über Verschlechterung des Seh- und Hörvermögens, über Geschmacksstörungen, Appetitlosigkeit und Erbrechen. *Objektiv* wurden festgestellt narkotische Erscheinungen wie Schwindel, Trunkenheit, Somnolenz, ferner zentrale und periphere Störungen wie Tremor, verminderde Merkfähigkeit und neurotische Erscheinungen. Ferner finden sich Reizungen der Schleimhäute der Augen, der Nase und der Bronchien.

Im einzelnen fanden sich Gewichtsverlust, Erschöpfung, stupides Aussehen, geistige Verlangsamung, Verwirrtheit, zeitweilig Desorientierung und gelegentlich auch schizoide Züge. Es wurde eine Hypertonie aller Skelettmuskeln festgestellt und eine Rigidität. Der Romberg war gelegentlich positiv, der Babinski immer negativ. Häufig wurde Händezittern beobachtet. An den Pupillen wurde des öfteren Ungleichheit, manchmal eine Erweiterung, gelegentlich auch eine langsame Reaktion festgestellt. Es wurden manchmal verstärkte allgemeine Reflexe gefunden, in anderen Fällen wieder eine Herabsetzung der Patellarreflexe oder Fußklonus. Die Bauchdeckenreflexe waren mehrfach nicht auslösbar. Auch Ataxie der Beine und Arme fand sich mitunter.

Die *Prognose* scheint günstig zu sein. Dauerfolgen sind bisher nicht festgestellt worden.

Die *maximale Arbeitsplatzkonzentration* (MAK-Wert) für Methylglykol wurde von der American Conference of Governmental Industrial Hygienists offenbar auf Grund der Arbeitsplatzuntersuchungen von GREENBURG u. Mitarb. auf 25 ppm festgelegt. Der MAK-Wert für Methylglykol steht somit in auffallendem Gegensatz zu dem von Äthylglykol, der mit 200 ppm angegeben wird. Wie bereits erwähnt, wurden aber die

Konzentrationsbestimmungen von Methylglykol von GREENBURG u. Mitarb. nicht zum Zeitpunkt der Erkrankungen durchgeführt, sondern erst später, nachdem die Entlüftungsverhältnisse wesentlich verbessert worden waren. Die ursprünglich vorhandenen und die Erkrankungen verursachenden Konzentrationen sind also völlig unbekannt und waren vermutlich wesentlich höher. Der auf Grund der Untersuchungen von GREENBURG u. Mitarb. festgelegte MAK-Wert für Methylglykol scheint also demnach nicht genügend begründet zu sein. Er müßte möglicherweise höher angesetzt werden.

Immerhin sind nach BROWNING bis 1953 und soweit uns bekannt auch in den letzten 5 Jahren gewerbliche Vergiftungen durch Äthylglykol nicht bekannt geworden, so daß Äthylglykol ganz allgemein gewerbetoxikologisch günstiger zu beurteilen ist als Methylglykol.

Prophylaktisch empfiehlt sich daher der Ersatz des Methylglykols durch Äthylglykol. Auch in der hessischen Druckerei sind nach Ersatz des Methylglykols durch Äthylglykol keine Erkrankungen und auch keine Klagen mehr vorgekommen, obgleich mit diesem Stoff dieselben Personen arbeiteten, die bei Benutzung der Methylverbinding erkrankt waren.

Als weitere Arbeitsschutzmaßnahmen sind erforderlich die bei der Anwendung von Lösemitteln im Tiefdruck übliche Absaugung der Lösemitteldämpfe, Ersatz der abgesaugten Luft und Einkapselung der Rotationsmaschine.

Nicht ganz geklärt ist es, wie es in der Druckerei zur Einatmung des Methylglykols gekommen ist, da es wenig flüchtig ist. Es fand hier ja eine Erwärmung nicht statt, wie es bei der Herstellung von Kragen in der Hemdenfabrik der Fall war. Man kann vielleicht denken, daß durch die Fortbewegung des Papierbandes auf der Rotationsmaschine und durch die großen Papierflächen es doch zu einer gewissen Vernebelung des Stoffes kam und daß diese vielleicht durch die Anwesenheit von Äthylalkohol begünstigt wurde, der ja nur 8,3mal weniger flüchtig ist als Äther.

Zusammenfassung

Es werden vier Erkrankungen aus einer Druckerei beschrieben, in welcher Methylglykol (= Äthyleneglykolmonomethyläther) als Lösemittel für Anilinfarben im Vierfarbendruck verwendet wurde. Die beobachteten Erkrankungssymptome werden mit den bisher bekannt gewordenen gewerblichen Erkrankungen durch Methylglykol verglichen, die in Hemdenfabriken bei der Herstellung von Hemdenkragen unter Anwendung von Hitze entstanden waren.

Der Ersatz des Methylglykols durch das weniger giftige Äthylglykol ist zu empfehlen.

Literatur

BROWNING, E.: Toxicity of industrial organic solvents, London: Her Majesty's Stationery Office 1953.—DONLEY, D. E.: J. industr. Hyg. 18, 571 (1936).—GREENBURG, L.: R. MAYERS, J. GOLDWATER, J. BURKE and S. MOSKOWITZ: J. industr. Hyg. 20, 134 (1938).—LEHMANN, K. B., u. F. FLURY: Toxikologie und Hygiene der technischen Lösungsmittel. Berlin: Springer 1938. — PARSONS, C. E., and M. E. M. PARSONS: J. industr. Hyg. 20, 124 (1938). — WEEHNER, H. W., J. L. MITCHELL, J. W. MILLER u. W. F. v. OETTINGEN: Zit. bei BROWNING. — YOUNG u. WOHNER: Zit. bei BROWNING.

Regierungsmedizinaldirektor Dr. med. HANS GROETSCHEL
und Gewerbeobermedizinalrat Dr. med. DIETRICH SCHÜRMANN,
Wiesbaden, Adolfs-Allee 49/53.

Aus der Medizinischen und Neurologischen Klinik
der Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten „Bergmannsheil“ Buer[“]
in Gelsenkirchen-Buer (Chefarzt: Dr. W. SILBERKUHL)

Hirnelektrische Untersuchungen bei Thalliumvergiftungen

Von

H. TRAUTMANN und J. RATH

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 14. Juli 1958)

Vom Thallium wissen wir, daß es regelmäßig zu Störungen im Zentralnervensystem führt. Polyneuritiden, Hirnnervenstörungen und vegetative Ausfallserscheinungen treten selbst bei leichteren Vergiftungen in Erscheinung. In schweren Fällen sind fast alle nur möglichen neurologischen und psychischen Krankheitsformen schon beschrieben worden.

Trotz der Vielzahl der klinischen Symptome sind die pathologisch-anatomischen Befunde bis heute noch gering. Es wurden zwar Veränderungen am Nucleus caudatus, Ammonshorn, Kleinhirn, an den peripheren Nerven sowie am Vagus und Sympathicus festgestellt. Es gibt jedoch keine pathologisch-anatomischen Veränderungen, die für die Thalliumvergiftung charakteristisch sind.

Diese Feststellung ist deshalb so interessant, weil der Kliniker immer wieder sieht, wie vom Thallium bestimmte leistungsmäßig zusammengehörige Hirngebiete, z. B. das Zwischenhirn-Mittelhirnsystem, von der Giftwirkung bevorzugt werden. Gleichzeitig lassen diese Beobachtungen vermuten, daß die nervösen Reizerscheinungen nicht nur aus anatomisch veränderten Zellen ihren Ausgang nehmen. Man nimmt heute an, daß das Gift wahrscheinlich durch die Blockierung einiger Sulfhydratgruppen innerhalb des intrazellulären Fermentsystems zur Wirkung kommt. Außerdem soll durch Beeinflussung des vegetativen Systems neurohormonale Dystonie hervorgerufen werden.

Inwieweit die Veränderungen des Funktionszustandes im Gehirn nach Thalliumvergiftungen hirnelektrisch erfaßt werden können, ist bis heute wenig bekannt. Dies mag daran liegen, daß die schweren Vergiftungsfälle sofort dem nächstgelegenen Krankenhaus zugeführt werden müssen und daß den meisten Krankenhäusern, die schnelle Hilfe zu leisten haben, kein EEG-Apparat zur Verfügung steht. MOESCHLIN berichtet über einen Fall von Thalliumvergiftung, bei dem es zu epileptischen Krampfanfällen gekommen war. Das EEG, das von Dr. HESS in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Zürich ausgewertet wurde, fiel zu Beginn der Anfälle deutlich pathologisch aus:

Über lange Strecken flaches EEG mit niedrigen generalisierten δ -Wellen, vorwiegend in den frontalen Gebieten. Periodisch vereinzelte höher gespannte Potentiale (δ Wellen) mit frontaler Betonung und geringem linksseitigem Überwiegen. Später normalisierte sich das EEG wieder vollkommen, so daß eine genuine Epilepsie mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

Angesichts der laufend ansteigenden Zahl von Thalliumvergiftungen, die in den letzten Jahren beobachtet worden ist, glauben wir, daß die Kenntnis von weiteren EEG-Befunden wichtig ist. Wir möchten deshalb über 2 Fälle von schwerer Thalliumvergiftung berichten, die von uns über mehrere Monate hirnelektrisch beobachtet worden sind. In beiden Fällen handelt es sich um jüngere Menschen, die durch Einnahme von Zeliopaste (Thalliumsulfat) Selbstmordversuche unternommen hatten.

Fall 1. E. N., 22jähriger Mann, wurde im Evangelischen Krankenhaus Frankenstift Gelsenkirchen-Buer (Chefarzt: Dr. JESS), stationär behandelt. Klinisch bestanden Haarausfall, Talgdrüsenschwund, langandauerndes Erbrechen, hartnäckige Obstipation und beschleunigte Herztätigkeit. Neurologisch fanden sich Hyperästhesien und Parästhesien im Bereich der Kopfhaut und an den Unterschenkeln, besonders an den Fußsohlen. Die Bauchdeckenreflexe waren auf der rechten Seite erloschen. Am linken Fuß wurde ein positiver Rossolimo ausgelöst.

Das erste Hirnstrombild wurde am 4. 4. 57, 3 Wochen nach Einnahme des Giftes, in unserer Klinik angefertigt. Abgeleitet wurde unipolar und bipolar nach dem Schema von KORNMÜLLER. Die in dieser Arbeit abgebildeten Kurven zeigen entweder Ausschnitte aus der unipolaren Ableitung gegen das rechte Ohr oder Ausschnitte aus bipolarer Ableitung unter Hyperventilation.

In Abb. 1 sieht man einen dysrhythmischen Wellenablauf von frontal bis parietal beiderseits. Nur occipital liegt ein annähernd kontinuierlicher α -Wellenablauf vor, dessen Frequenz 9 Hz beträgt. Die Amplitudenhöhe schwankt zwischen 30—70 μ V. Vereinzelt werden auch occipital Zwischenwellen von 6 Hz eingestreut. Von präzentral bis parietal werden vermehrt Zwischenwellen von 5—6 Hz aktiviert. Eine sichere Seitenbetonung der tragen Abläufe liegt nicht vor.

Bei einer Kontrolluntersuchung, die 4 Wochen nach der ersten Ableitung stattfand, zeigten sich temporal, parietal und occipital normale α -Wellenabläufe. Die Frequenz beträgt 10 Hz. Die Amplitudenhöhe schwankt zwischen 29—90 μ V. Frontal, präzentral und zentral besteht noch eine Dysrythmie, wie sie in Abb. 1 beschrieben worden ist.

Am 11. 7. 57 liegt das Hirnstrombild innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Zwischenwellen werden vereinzelt noch präzentral und zentral beiderseits registriert. — Innerhalb desselben Zeitraumes hatten sich auch die klinischen Symptome bei dem Patienten im wesentlichen zurückgebildet. Über Kopfbeschwerden wurde kaum noch geklagt.

Hirnelektrisch konnte in diesem Falle das Auftreten einer diffusen Hirnschädigung nach der Thalliumvergiftung beobachtet werden. Die allgemeine Störung der bioelektrischen Hirnrindentätigkeit bildete sich,

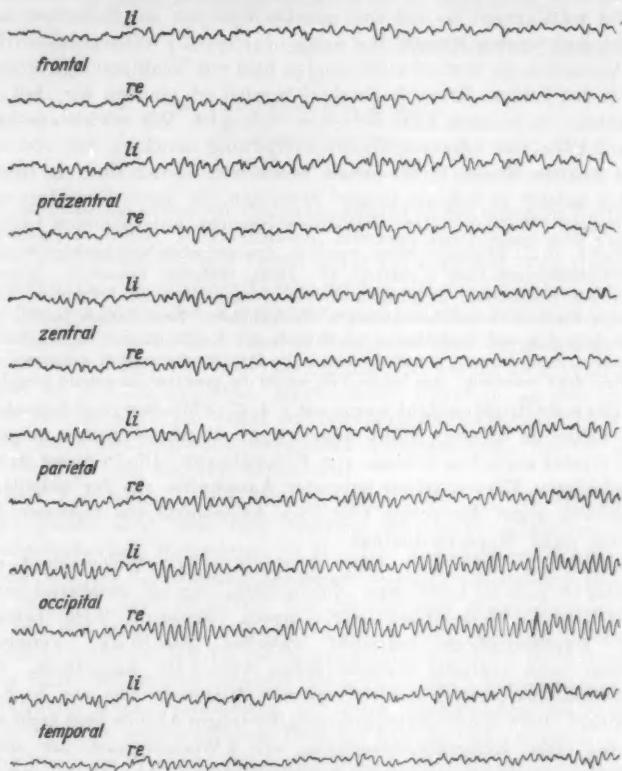


Abb. 1

ebenso wie die klinischen Symptome, im Verlaufe von 3 Monaten wieder vollständig zurück.

Fall 2. R. S., 20jähriges Hausmädchen, mußte nach Einnahme von Rattengift mit Bewußtlosigkeit und Erbrechen in einer auswärtigen Klinik aufgenommen werden. $1\frac{1}{2}$ Tage nach der Aufnahme erlangte die Patientin das Bewußtsein wieder. Drei Tage später starke Schmerzen in beiden Beinen, kurz darauf Bewegungsunfähigkeit der Beine und auch Schmerzen in den Armen. Nach 8 Tagen Haarausfall am ganzen Körper.

Zehn Wochen nach der Intoxikation wurde die erste EEG-Untersuchung am 27. 6. 57 in unserer Klinik durchgeführt.

Über allen Hirnregionen besteht ein α -Wellenrhythmus von 9 bis 10 Hz, dessen Amplitudenhöhe occipital 120 μ V erreicht und die frontalwärts bis auf etwa 15 μ V abfällt. Vereinzelt werden präzentral und zentral auf beiden Seiten Zwischenwellen von 6 Hz ohne Seitenbetonung aktiviert. — Hirnelektrisch ist diesem Ruhe-EEG noch keine wesentliche krankhafte Bedeutung beizumessen.

Dies ändert sich jedoch unter der Belastung durch Hyperventilation. Hier werden nach 3 min δ -Wellen aktiviert, die etwa 2,5—3 Hz betragen und frontal besonderer Betonung unterliegen. Eine pathologische Seitendifferenz liegt nicht vor. Außer den trügen Abläufen finden sich frontal und präzentral einzelne Steilwellen, die den Verdacht von Krampfstrompotentialen erwecken.

Am 2. 8. 57 besteht im Ruhe-EEG im wesentlichen der gleiche Befund wie bei der ersten Untersuchung. Unter Belastung durch Hyperventilation (Abb. 2) ist die Aktivierung der trügen Abläufe wiederum mit frontaler Betonung verstärkt zu erkennen. Außerdem liegt jetzt links temporal und parietal eine geringe Häufung der trügen Abläufe im Sinne eines Herdbefundes vor. Bei dieser Ableitung sind zusätzlich hochgespannte Steilwellen über fast allen Hirngebieten zu erkennen. Die frontale Betonung der trügen Abläufe und die hochgespannten Steilwellen sprechen auch diesmal für einen krampfstromartigen Charakter.

Am 25. 9. 57 erkennt man über allen Hirnregionen einen α -Wellen-Rhythmus von 9—10 Hz. In diesen Wellen-Rhythmus werden paroxysmale Gruppen von 5—6 sec-Wellen eingestreut. Diese Zwischenwellen sind frontal betont und erreichen eine Amplitudenhöhe bis zu 200 μ V. Damit besteht jetzt auch im Ruhe-Hirnstrombild schon eine Allgemeinveränderung.

Unter Hyperventilation (Abb. 3) finden sich über allen Hirnregionen, besonders frontal, präzentral, zentral und temporal Potentiale, die immer mehr das Aussehen typischer Krampfstromabläufe (spikes und waves) angenommen haben. Diese treten generalisiert auf. Ein Krampffocus ist nicht zu erkennen.

Auch in unserem zweiten Falle konnten hirnelektrisch Anzeichen allgemeiner Hirnschädigung gefunden werden.

Während in den ersten Wochen die schweren Allgemeinveränderungen (frontal-betonte Frequenzabilität mit Aktivierung von δ -Wellen) noch unter Belastung durch Hyperventilation eintraten, waren nach Monaten die Allgemeinveränderungen auch im Ruhe-EEG schon zu erkennen. Knapp 4 Monate nach der Vergiftung wurde vorübergehend links temporal und parietal eine Häufung trüger Abläufe beobachtet, wie man

sie bei Herdbefunden sieht. Später wurden fast charakteristische Krampfstrompotentiale besonders über der vorderen Schädelhälfte bis zu den Temporalseiten hin aktiviert.

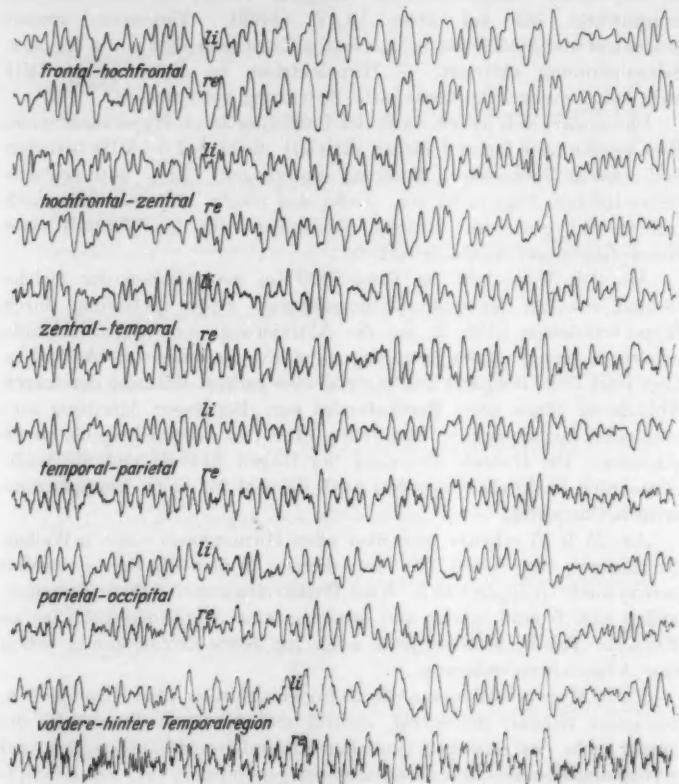


Abb. 2

Zu dem Zeitpunkt, als die Abläufe krampfstromverdächtig wurden, hatte unsere Patientin ihre Arbeit als Hausmädchen bereits wieder aufgenommen. Sie klagte bis dahin nur noch gelegentlich über leichtere Kopfschmerzen. Vier Tage nach der letzten EEG-Aufnahme im September 1957 bekam die Patientin dann plötzlich während der Arbeit einen epileptiformen Anfall mit Bewußtlosigkeit von 3—4 min Dauer. Im Anschluß daran wurden die Kopfschmerzen für ein paar Tage so

heftig, daß die Patientin für vorübergehend wieder bettlägerig wurde. Weitere Anfälle haben wir nicht mehr erlebt. Leider ist die Patientin ein paar Wochen später nach auswärts verzogen und stand uns deshalb zu weiteren Nachuntersuchungen nicht mehr zur Verfügung.

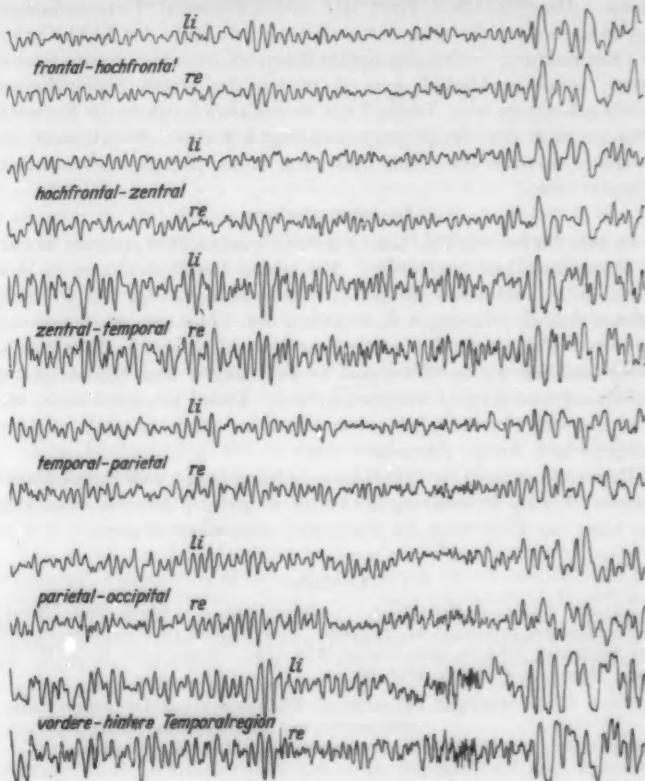


Abb. 3

Daß es als Folge einer anfänglichen Reizwirkung des Thalliums auf die Ganglienzellen des Großhirns zum Auftreten von Krampfanfällen kommen kann, ist bekannt. So beschreibt DAVIES einen Fall mit schweren jacksonartigen epileptischen Krampfanfällen nach Thalliumvergiftung.

MOESCHLIN und CONDRAU sahen bei einem 20jährigen Mann nach Einnahme von 0,5 g Thalliumsulfat am 20. Tage der Vergiftung schwerste

epileptiforme Anfälle. Ähnlich haben SARACOGLU und GÜLTÜRK kürzlich aus Istanbul über einen Fall von Thalliumvergiftung berichtet, der wegen epileptiformer Anfälle in die Klinik aufgenommen werden mußte.

Eine genuine Epilepsie konnte bei unserer Patientin ausgeschlossen werden. Der besondere Wert der hirnelektrischen Untersuchungen liegt in unserem Falle noch darin, daß wir mit Hilfe der EEG-Kurven die Entwicklung eines krampfähnlichen Zustandes vorausgesehen hatten, bevor es klinisch zum Auftreten des ersten epileptiformen Anfalls gekommen war. Deshalb war es uns auch möglich, die Patientin 4 Monate nach der Vergiftung rechtzeitig auf einen Arbeitsplatz einzuleiten, an dem sie beim Auftreten ihres Anfalls nicht absturzgefährdet war.

Zusammenfassung

In zwei Fällen von Thalliumvergiftung wurden über mehrere Monate die Hirnstrombilder kontrolliert. Bei beiden Vergifteten kam es hirnelektrisch zu schweren Allgemeinveränderungen. Im ersten Falle bildeten sich die Störungen nach Ablauf von 3 Monaten wieder zurück. Der zweite Fall zeigte eine wesentliche Verschlechterung. Hier kam es zwischenzeitlich zu herdförmigen Veränderungen und allmählich zur Ausbildung von Krampfstrompotentialen. Dieser krampfähnliche Zustand ließ sich hirnelektrisch schon erkennen, ehe es klinisch zu einem epileptiformen Anfall gekommen war.

Hirnschäden nach der Thalliumvergiftung lassen sich hirnelektrisch erfassen. Für die Beurteilung der Prognose und der Arbeitseinsatzfähigkeit kann das EEG nach der Vergiftung sehr wertvoll sein.

Literatur

DAVIES: Zit. nach MOESCHLIN. — MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 2. Aufl., S. 44. Stuttgart: Georg Thieme 1956. — MOESCHLIN, S., u. G. CONDRAU: Schweiz. med. Wschr. 1950, 519. — SARACOGLU, K., u. R. GÜLTÜRK: Münch. med. Wschr. 1958, 804.

Oberarzt Dr. HERBERT TRAUTMANN und Dr. JOSEF RATH,
Medizinische und Neurologische Klinik
„Bergmannsheil Buer“, Gelsenkirchen-Buer

Aus dem Landesversorgungsamt Westfalen in Münster i. Westf.

Spätfolgen nach Thalliumvergiftung

Von

WALTER NEUGEBAUER

(Eingegangen am 13. Oktober 1958)

Neurologische Spätschädigungen nach Thalliumvergiftung haben bisher nicht die genügende Würdigung gefunden, was wohl auch darauf zurückzuführen ist, daß eine weitere katamnestische Beobachtung des Patienten für den Kliniker meist nicht möglich ist. Nach SCHALTENBRAND treten psychische Störungen, wie Delirien, halluzinatorische Erlebnisse, Erregungszustände mit Verkennen der Umgebung, verworrene Verfolgungs- und Beeinträchtigungsdeen, erst in der Rekonvalescenz auf, um dann nach einigen Wochen oder Monaten wieder abzuklingen. I. v. HATTINGBERG erwähnt das Vorkommen von choreatischen Bewegungsstörungen, klonisch-tonischen generalisierten Krämpfen, Trübungen des Sensoriums und geistigen Defekten nach Thalliumvergiftung.

Eine Beobachtung, die es auf Grund vorhandener Unterlagen erlaubt, das Schicksal eines durch Thallium geschädigten Menschen nun über eine Zeitspanne von 14 Jahren zu überblicken, ist sicher wert, in gedrängter Kürze hier wiedergegeben zu werden.

Patient ist zur Zeit 46 Jahre alt. Vater an Lungentuberkulose verstorben, Mutter und 2 Geschwister gesund. Familie frei von Nerven-, Geistes- oder Stoffwechselkrankheiten. Normale Kindes- und Jugendentwicklung. Abgesehen von Masern nie ernstlich krank, keine Kinderkrämpfe, kein Bettlässen, keine fruhpsychopathischen Züge. Acht Jahre Volkschule, mittelmäßiger Schüler, in Gemeinschaft nie aufgefallen. Erlernte Polierer und Möbelbeizer, Gesellenprüfung abgelegt, keine Unfälle, keine Berufskrankheiten. 1939 kam er zur Reichsbahn, 1943 kv. eingezogen: nach Lazareteintragungen: September 1943 Bronchitis, Oktober 1943 Mittelfußdurchschuß glatt verheilt.

Vor dem 10. April 1944 — genaue Daten wegen Erinnerungsstörungen des Patienten nicht zu erhalten — kaufte er im Straßenhandel einer Balkanstadt Pralinen, die trotz eigenartigen Geschmacks verzehrt worden sind. Es traten Darmkrämpfe auf, erst Revierbehandlung am 10. 4., Feldlazarett, hier schwere Magen-Darmerscheinungen, als Haare ausfielen und Lähmungen an den Beinen aufraten, dachte man an Thalliumvergiftung, die auch durch Stuhl- und Harnuntersuchung bestätigt werden konnte. Zunehmende Lähmungsscheinungen an den Beinen, schließlich konnte er überhaupt nicht mehr gehen. Nachdem eine gewisse Besserung eingetreten war, wurde Patient psychisch auffällig. Daher am 6. 7. 44 in die Neurologische Abteilung eines Reservelazarettes eingewiesen.

Bei der Aufnahme war Patient in gehobener Stimmungslage: vielgesprächig meinte er, er sei nicht krank, er konnte weder Angaben über Ort noch Zeit machen, begrüßte die Ärzte immer so, als sähe er sie zum ersten Mal, wußte auch nichts über

die früheren Feldlazarettaufenthalte. Man hatte den Eindruck, daß die Intelligenz des Patienten zwar nicht gestört sei, daß er aber schon während der Antworten den Inhalt der Fragen vergessen hatte. Trotz guter Mühegabe versagte er immer sehr bald, wurde dann gedrückt und weinerlich. Anhaltspunkte für Sinnestäuschungen oder Wahnsinnen wurden niemals gefunden. *Körperlich:* mäßig ernährter Mann, sehr schüttete Kopf- und Körperbehaarung. Horizontalnystagmus mit rotatorischer Komponente, Vertikalnystagmus beim Blick nach unten. Mäßige Muskelatrophie an den oberen Gliedmaßen, besonders an den kleinen Handmuskeln, an Fingernägeln deutliche Streifenbildung. Sehnen- und Periostreflexe auslösbar. Bauchdeckenreflexe schwach seitengleich, Cremasterreflex rechts schwächer als links. Starke Atrophie der Muskulatur der Unterschenkel bei stark herabgesetztem Tonus, Füße in Spitzfußstellung, starke Atrophie der Oberschenkelstrecker, Muskulatur druckempfindlich. Patellarsehenenreflexe schwach, Achillessehnenreflexe nicht auslösbar. Deutliche Sensibilitätsstörungen an den unteren Gliedmaßen, distal zunehmend, wegen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen des Kranken nicht genau abgrenzbar. Unter Behandlung Besserung der Gehstörungen, jedoch keine Änderung im amnestischen Syndrom, Patient ist jetzt reizbar, in labiler Stimmungslage. Wurde dann in ein Durchgangslazarett verlegt, von hier keine Krankengeschichte vorhanden, am 24. 2. 45 wegen schwerer Polyneuritis und seelischen Störungen nach Thalliumvergiftung aus der Wehrmacht entlassen.

Versuchte Anfang 1946 wieder bei der Bundesbahn, wurde aber bald wegen der Polyneuritisfolgen und der seelischen Störungen invalidisiert.

Gutachten 1948. Dürftiger Allgemeinzustand. Klagt über Gehbehinderung, Kribbeln in den Beinen und Füßen und starke Vergeßlichkeit. Gang unsicher, breitbeinig, schwerfällig, Patellarsehenenreflexe schwach, Achillessehnenreflexe nicht auslösbar.

Psychisch starke Merk- und Erinnerungsstörungen, Einschränkung der Kritik- und Urteilsbildung, gedrückt, affektinkontinent. Gutachter hatte den Eindruck, auch die Intelligenz sei nun gemindert. Wegen der schweren Wesensveränderung von nun an als erwerbsunfähiger Hirngeschädigter bewertet.

Gutachten 1952 (Kurzgutachten). Patient klagt über Schwäche in den Beinen, Schlafstörungen, meint aber, sein Zustand müsse sich doch gebessert haben. Das eigenartige Wesen des Patienten wurde bei dieser Begutachtung verkannt, sein Verhalten als demonstrativ gewertet. Keine Änderung in der Gesamtbeurteilung, Nachuntersuchung wurde vorgeschlagen.

Gutachten 1956. Bei dieser Untersuchung meinte der Kranke, es sei keine wesentliche Änderung eingetreten. Das Denken sei anfangs zwar schlecht gewesen, doch vergesse er jetzt nicht mehr so viel wie früher. Bei Belastung sei es aber „gleich wieder aus“, dann vergesse er alles und könne sich auch nicht wieder sammeln. Meist sei er „stinkfaul“, es fehle jeder Antrieb, „im Kopf sei es zwar klar“, es könne ihn aber nichts mehr aus der Ruhe bringen, er sei an allem völlig uninteressiert.

Körperlich bei mäßigem Allgemeinzustand an inneren Organen kein krankhafter Befund feststellbar. Blutdruck 135/85 mm Hg, Gefäße zart.

Neurologisch horizontaler Einstellnystagmus, keine rotatorische Komponente, kein Vertikalnystagmus. Schwache, aber seitengleiche Muskulatur, die auch bei elektrischer Prüfung keine Auffälligkeiten zeigt. Keine Reflexdifferenzen, keine pathologischen Reflexe. Hypästhesie und Parästhesie von der Mitte der Oberschenkel abwärts, keine Störungen der Lageempfindung. Gang und Sprache ungestört, keine trophischen Störungen, keine vegetativen Auffälligkeiten.

Blutbild ohne Auffälligkeiten, Luesreaktionen negativ.

Psychisch war der Patient bewußtseinsklar und allseitig orientiert, Intelligenz gut, Wissen seiner Ausbildung entsprechend. Gedrückt, affektinkontinent, schreckhaft und sensibel.

Erhebliche Merk- und Erinnerungsstörungen, die auch die Prüfung der Kritik- und Urteilsfähigkeit unmöglich machen, Fehlen jeder eigenen Initiative, stark verlangsamt im Denken, ausdrucksarm, sehr leicht erschöpfbar, dann wird Patient völlig uninteressiert, resigniert.

Patient ist weiterhin erwerbsunfähig.

Nach weiteren Berichten ist in der Zwischenzeit keine Änderung in den Befunden und im Wesen des Kranken eingetreten. Seine Wesensveränderung läßt jeden Versuch einer Wiedereingliederung auch in einem Schwerversehrtenerberuf aussichtslos erscheinen.

Nun war es klargeworden, daß das schwere organische Psychosyndrom bei der Untersuchung 1952 verkannt und als psychogene Verhaltensweise fehlgedeutet worden war.

Schon bei den ersten anatomischen Untersuchungen akuter Thalliumvergiftungen konnte PH. SCHNEIDER an allen Elementen des Nervensystems degenerative Veränderungen feststellen. Über ähnliche Befunde hat später GAGEL berichtet. CORTELLA (zit. nach v. HATTINGBERG) konnte bei experimentellen Vergiftungen an Hunden Schädigungen sowohl an den vegetativen Zentren des Gehirns als auch an den peripheren sympathischen Ganglien nachweisen. Diese anatomischen Tatsachen reichen aber nicht aus, das Problem der cerebralen Störungen nach Thalliumvergiftung befriedigend zu erklären. Die Verhältnisse liegen sicher weit komplizierter. Nach meiner Ansicht könnte das Thallium in den Vitaminstoffwechsel einschneidend eingreifen, wobei wahrscheinlich eine Blockierung des Lactoflavins erfolgt, das in eine unlösliche oder nicht wirksame Thalliumverbindung überführt wird. So bedarf es erst einiger Tage, um die degenerative Nervenschädigung im Sinne eines Entmarkungsvorganges entstehen zu lassen. In unserem Fall hat sich an das polyneuritische Syndrom dann ein amnestisches Syndrom angeschlossen. Dies ist ein keineswegs für Thalliumvergiftung allein charakteristisches Ereignis. Wir finden dies ja auch beim chronischen Alkoholismus, bei Barbituratschädigungen, schließlich auch bei Summationsschädigungen nach Mangelernährung, daß einem Korsakowschen Syndrom ein polyneuritisches Krankheitsbild vorangeht. Zwischen den beiden kann allerdings oft ein längeres Intervall liegen, in unserem Fall ist das amnestische Syndrom etwa 3 Monate nach der Giftaufnahme eingetreten. Ist nun diese Gehirnschädigung, deren anatomisches Substrat in der Umgebung des III. Ventrikels und der Corpora mamillaria gelegen ist, noch Folge der Vitaminstoffwechselstörungen im Nerven oder ist es ein neues Krankheitsgeschehen, für welches die vorangegangene Polyneuritis notwendige Voraussetzung ist? Das Intervall läßt die Annahme wahrscheinlich werden, daß doch hier ein immunologisches Geschehen anlaufen ist, wobei durch Autoimmunisierung

infolge Markscheidenzerfallsprodukte ein neuer Prozeß im Gehirn in Gang gebracht wird, der uns nun klinisch unter dem Bilde des amnestischen Syndroms entgegentritt. Ich halte diese Arbeitshypothese für durchaus berechtigt, es bedarf eben eines zusätzlichen Anstoßes, um den polyneuritischen Prozeß in den des Korsakowschen Syndroms überzuleiten, was ja nicht zwangsläufig, weder bei der Alkohol- noch bei der Thalliumpolyneuritis, zu geschehen braucht, sondern wohl an eine bestimmte Konstellation — der Autoimmunisierung durch zerfallende oder abgebaute Marksubstanz — gebunden ist. Diese Überlegungen erfahren durch experimentelle Arbeiten über Entmarkungserkrankungen und Polyneuropathien eine Stütze (FREUND, KABAT, PETTE, BAUER u. a.), die gezeigt haben, daß durch Injektionen von Nervenbrei, oft unter Hinzufügung eines Adjuvans, solche Prozesse jederzeit ausgelöst und selbst in ihrem Verlauf gesteuert werden können.

Bei unserem Patienten ist nun eine schwere organische Hirnschädigung bei Dominieren eines amnestischen Syndroms zurückgeblieben, das keineswegs nur für Thalliumvergiftung charakteristisch ist, das mit einer Polyneuritis begonnen, der sich dann das amnestische Syndrom angeschlossen hat. Hier handelt es sich um ein immunbiologisches Geschehen, das kausalgenetisch durch verschiedene, auch toxikologische Ursachen, im vorliegenden Fall auch durch Thalliumschädigung, in Gang gebracht, dann seinen eigengesetzlichen Verlauf nimmt.

Zweck meiner Ausführungen war es, nicht nur auf cerebrale irreparable Spätschädigungen nach Thalliumvergiftung hinzuweisen, sondern auch die Schwierigkeiten der Problemstellung aufzuzeigen, die sich bei diesen toxikologisch-neurologischen Fragestellungen ergeben können, die nur durch Verlaufsanalysen von Einzelbeobachtungen am Menschen weiter geklärt werden können, wo uns Tierversuche doch nur gewisse Hinweise auf die Zusammenhänge im Krankheitsablauf geben können.

Literatur

CORTELLA, E.: Zit. nach v. HATTINGBERG. — FREUND, J.: Amer. J. clin. Path. **21**, 645 (1951). — GAGEL, O.: Klin. Wschr. 1928, 1323. — HATTINGBERG, I. v.: Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie, Bd. XII, S. 1ff. Georg Thieme 1940. — KABAT, W. A.: VI. Congr. Intern. Neurol. Acta med. belg. **1957**, 31. — KABAT, W. A., A. WOLF and A. E. BEYER: J. exp. Med. **89**, 395 (1948). — PETTE, H.: Die entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Leipzig: Georg Thieme 1942. — PETTE, H., et H. BAUER: VI. Congr. Intern. Neurol. Acta med. belg. **1957**, 102. — SCHALTENBRAND, G.: Die Nervenkrankheiten. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — SCHNEIDER, PH.: Beitr. gerichtl. Med. **18**, 1922 (1935).

Dr. W. NEUGEBAUER, Landesversorgungsamt Münster i. Westf.,
Engelstr. 23—25, Postfach 798.

Aus dem Landesversorgungsamt Westfalen in Münster i. Westf.

Neurologische Krankheitsbilder nach Quecksilbervergiftung

Von

WALTER NEUGEBAUER

(Eingegangen am 13. Oktober 1958)

Quecksilbervergiftungen sind dank der wohl ausgebauten gewerbehygienischen Maßnahmen recht selten geworden und treten gegenüber Bleivergiftungen stark in den Hintergrund. An Hand zweier Beobachtungen soll hier das neurologische Krankheitsbild geschildert werden, das gelegentlich nach Quecksilberintoxikationen beobachtet werden kann. Oft wird es übersehen und verkannt, manchmal tritt es gegenüber massiveren klinischen Bildern stark in den Hintergrund und wird aus diesen Gründen nicht recht beachtet. Schon längere Zeit ist es bekannt, daß nach Verwendung von Quecksilberdiureticis gelegentlich Temperatursteigerungen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, vergemeinschaftet mit Schreckhaftigkeit neben Nasenkatarrhen und Durchfallneigungen vorkommen können, die Ausdruck einer Quecksilberintoxikation sind. Die Swift-Selter-Feersche Erkrankung ist, wie wir heute wissen, eine Quecksilberschädigung, die besonders im Kindesalter nach Kalomelmedikation auftreten kann (SCHALTENBRAND, FRANCONI, KLEIN u. a.). Hier finden wir neben den erythromelalgieähnlichen Bildern auch psychische Auffälligkeiten, wie getriebene Unruhe, Schlafstörungen und Auffälligkeiten in der Verhaltensweise.

Sicher sollte die stark allergisierende Wirkung der Quecksilbersalze mehr als bisher beachtet werden, bei der nicht nur die Haut, sondern auch, worauf KÄMMERER aufmerksam macht, das Gehirn als Schockorgan funktioniert, wodurch Syndrome hervorgerufen werden können, die einer Encephalitis, einer Polyradiculitis, selbst oft Bildern von Herdcharakter gleichen. Die allergische Genese bei diesen Krankheitserscheinungen ist um so wahrscheinlicher, als man bei diesen auch mit Quecksilberverbindungen Hautreaktionen erzielen konnte. Oft ist die Prognose dieser Syndrome, die meist erst einige Wochen nach Beginn der Giftaufnahme in Erscheinung treten, recht günstig, sie sind wohl voller Restitution fähig, doch wird man sich späterhin in Erkenntnis der allergischen Genese hüten müssen, den Kranken abermals durch Quecksilbermedikation in die Gefahr der Wiederaktivierung, des Wiederaufflockerns des neurologischen Krankheitsprozesses zu bringen.

Hier soll über den Verlauf der Erkrankung bei 2 Patienten im jugendlichen Alter berichtet werden.

Beobachtung 1. 1931 geborenes Mädchen. Eltern Grundbesitzer im Osten. Gesunde Familie, keine Nerven- oder Geisteskrankheiten. Vater 1945 ums Leben gekommen, Mutter 48 Jahre alt, gesund, zwei gesunde Geschwister in Berufsausbildung. Mutter lebhaft intelligent, Geschwister gut gelernt.

Patientin, abgesehen von üblichen Kinderkrankheiten, niemals krank, normale Entwicklung, keine kindlichen Unfälle, keine Kinderkrämpfe, kein Einnässen. In der Schule gesellig, gut gelernt, nie Schwierigkeiten. Immer schlankwichsig, bis Kriegsende noch nicht menstruiert, organgesund. Anfang 1945 Flucht, dabei kam Vater ums Leben, auf der Flucht nicht krank, etwas stärker abgemagert, keine venerischen Infektionen. Sommer 1945 wieder in die Heimat zurückgekehrt, hier zwangswise in der Landwirtschaft beschäftigt, interniert, noch 1946 Zwangseinsatz in der Landwirtschaft. Ernährung schlecht, aber einigermaßen ausreichend, auch keine Infektionskrankheiten. Winter 1946/47 in einem Internierungslager, hier öfter Durchfälle, empfand Ekel vor den Latrinen und gewöhnte sich daran, Stuhl zu retinieren. Wurde aufgetrieben, nun etwas pastös, auch Mutter und Geschwister zeigten nun leichte Dystrophie. Frühjahr 1947 ausgewiesen, kam in ein Lager im Westen. Obstipation hielt an, so daß sich die Mutter nun an Lagersanitäter wandte, der ihr „Wehrmachtstabletten“, es handelte sich um Kalomel, verabfolgte. Das zeitigte Erfolg, dann gab es aber auch wieder Tage, an dem es versagte. Die Medikation lag mehr in der Hand des Mädchens, da die Mutter Hilfsarbeiten zum Unterhalt der Kinder annehmen mußte. Im Herbst 1947 einige Male starke Durchfälle, man glaubte an Ruhr, nach kurzer Isolierung konnte sie aber wieder zu ihren Angehörigen zurück. Nun wurde sie eigenartig, still, zurückhaltend, schreckhaft, nach Angabe der Angehörigen war sie manchmal „nicht ganz da, gab komische Antworten“, erzählte Dinge, die „der schreckhaften Phantasie“ entsprangen, war auch oft nachts unruhig, zitterte und mache aufzahrende Bewegungen. Kalomel, das sich die Mutter inzwischen auch wieder für den Eigengebrauch beschafft hatte, wurde nach Bedarf auch weiter der Patientin verabfolgt. Wegen ihrer Auffälligkeiten Unterbrechung des Schulbesuches, daheim war sie zu keiner Arbeit zu verwenden. Man dachte erst an „Heimweh“, amtsärztlich wurde eine „Neurose“, „eine Erlebnisreaktion auf die Fluchtverhältnisse“, dann auch eine „Psychopathie“ angenommen. Unter stärkerer Salivation entwickelte sich nun eine Stomatitis, ein Zahnarzt schöpfte Verdacht einer Quecksilberschädigung; die weiteren Untersuchungen bestätigten dies. Es bestand eine Stomatitis, leichter, aber deutlicher Quecksilbersaum, leichte Halsdrüsenschwellungen, mäßige Anämie, geringe Albuminurie, Rest-N obere Grenze des Normalen, im Sammelharn wurde qualitativ Quecksilber nachgewiesen. Daraufhin wurde auch jede Kalomelzufuhr unterbrochen.

Der Befund sei hier gerafft wiedergegeben. Das in seiner Entwicklung dem Alter noch nicht entsprechende Mädchen ist bei recht kräftigem Skelet muskelschwach und sehr mäßig ernährt. Meteoristische Abdomen, starke Stomatitis mit deutlichem Fötör, Halslymphdrüsenschwellung und Schwellung der linken Submaxillaris und Sublingualis. Neben Skabiesresten, Pyodermie, Exanthem nicht zu erkennen. Weiche Gefäße, Blutdruck dem Alter entsprechend, innere Organe ohne nennenswerten Befund. Starke Cyanose der Unterschenkel, der Unterarme, der Füße, der Hände, starke Schweißabsonderung an Händen und Füßen.

Dauertremor der Hände, bei geringer psychischer Belastung und Beschäftigung zunehmend, dauernde choreatische Zuckungen im Gesicht und an den oberen Gliedmaßen, links deutlich stärker als rechts, die sich bei der neurologischen Untersuchung verstärkten, diese zeitweilig erschwerteten. Abgesehen von einem leichten, aber konstanten Gordon links, keine bemerkenswerten Auffälligkeiten.

Die Patientin war bei den Untersuchungen immer bewußtseinsklar, sie ist stark gedrückt, ohne jede Spontaneität, im Denken stark verlangsamt, bei der geringsten Belastung unsicher, erregt, versagt dann völlig, wobei Tremor und choreatische Zuckungen erheblich zunehmen.

Bei der Nachuntersuchung nach mehr als einem Jahr hat Patientin in der Entwicklung stark aufgeholt, sie hat mit einer Lehre begonnen, in der sie sich recht wohl fühlt. Nach Angaben der Mutter ist sie ruhiger geworden, sie schläft gut, fällt auch der Umgebung nicht mehr auf, die Mutter meint, sie sei nur etwas stiller und trauriger als früher. Cyanose der Acren weitgehend verschwunden, aber noch feuchte Hände und Füße. Jetzt fällt die etwas starre Mimik auf, die nicht zu dem jugendlichen Alter der Patientin paßt. Gelegentlich noch ticartige choreatische Zuckungen links im Gesicht, die besonders den Augenschließer betreffen. Kein Gordon mehr. Ganz geringer Tremor.

Patientin ist psychisch still, leicht gedrückt, aber durchaus gut ansprechbar, Denken geordnet, bedächtig, bei Belastung noch etwas unsicher, wirkt dabei schüchtern verschämt. Seit dem Jahr 1950 keine Auffälligkeiten mehr, Patientin ist jetzt berufstätig. Lebt bei ihrer Mutter, bereits geordnete Verhältnisse.

Beobachtung 2. Höherer Schüler im 18. Lebensjahr. Gesunde Familie, intelligente Eltern, zwei ältere Brüder im Studium. In Familie weder Nerven- noch Geisteskrankheiten. Normale Geburt, keine Kinderkrämpfe, keine frühpsychopathischen Erscheinungen, keine ernsten Kinderkrankheiten. Volksschule und höhere Schule gut gelernt, guten Kontakt mit Lehrern und Mitschülern, auch sportlich recht tüchtig. Beschäftigte sich gern mit naturwissenschaftlichen Problemen, hatte sich ein kleines Labor eingerichtet, wo er oft stundenlang tätig war.

Etwas vor dem 17. Geburtstag begann er müde und unaufmerksam zu werden, er fiel dadurch zuerst in der Schule auf, er versagte öfter, schlief schlecht, war in der Nacht unruhig, den Eltern fiel das starre Gesicht und die Appetitlosigkeit auf. Erst dachte man an eine Entwicklungsstörung in der Pubertät, ein Arzt sprach von „Neurasthenie“, Patient wurde immer eigenständlicher, teilnahmsloser, schließlich völlig interesselos, so daß sogar Verdacht einer beginnenden Hepathrenie geäußert worden war. Plötzlich setzte leichtere schmerzhafte Nackensteifigkeit, Schwäche in den Beinen, Brechrein ein. Auf Grund einer leichten Albuminurie und der jetzt festgestellten Stomatitis klärte sich das Leiden, um so mehr, als jetzt im Sammelmarn auch Quecksilber nachgewiesen werden konnte.

Die Eltern stellten jetzt fest, daß der Junge im Besitz einer Tonflasche metallischen Quecksilbers war, die er bei einem Altwarenhändler erstanden hatte. Er experimentierte damit, nicht regelmäßig, je nach Lust und Laune. Schutzmaßnahmen wurden völlig vernachlässigt. Patient bekam zwar zu Beginn der Erkrankung ein Ekzem der Hände, dem man keine Bedeutung beigegeben hatte. Von einem Exanthem war nichts zu erfahren.

Großer schlankwüchsiger Patient, Blässe der Haut, ohne erkennbare Exantheme, deutliche Stomatitis mit kleinen Ulcerationen und Zahnfleischauflockerung bei starker Salivation. Leichte Konvergenzschwäche, Pupillenreaktionen gut. Starres, mimikarmes Gesicht. Hirnnerven sonst ohne Besonderheiten. Obere Gliedmaßen: seitengleiche schwache Reflexe, Tremor der Hände und Finger, der sich bei Anstrengungen verstärkt. Bauchdeckenreflexe schwach, Abdomen etwas meteoristisch geblählt. Kaum auslösbar Patellarsehnen- und Abdunktoreflexe, Achillessehnenreflexe nicht auslösbar, Fluchtreflexe erhalten. Unschärfe proximalwärts abnehmende Mißempfindungen bei herabgesetzter Sensibilität, Gehunsicherheit, Einknicken in den Knien. Starke Schweißabsonderung der Hände. Bei der Untersuchung kein Nackenschmerz, keine Nackensteifigkeit mehr nachweisbar.

Lumbalpunktion verweigert. Blut: Wa.R. und Nebenreaktionen negativ. Psychisch war der Patient bewußteinsklar, gedrückt, ohne jede eigene Initiative, schreckhaft, was besonders bei der körperlichen Untersuchung aufgefallen war, sehr stark verlangsamt, leicht ermüdbar, dann völliges Versagen. Keine sicheren Anhaltspunkte für Sinnestäuschungen, wohl aber schreckhafte illusionistische Verkennungen. In der Ermüdung zunehmend abweisender und verschlossener.

Unter interner Behandlung allmähliche Besserung auch der Gehbeschwerden, nach etwas mehr als 5 Monaten kam er auch wieder zur Schule, mußte zwar 1 Jahr wiederholen, kam aber dann recht gut wieder mit. Er blieb aber noch gedrückt und verschlossener, sonderte sich etwas ab. Nach mehr als einem Jahr war er körperlich wieder voll hergestellt, konnte auch wieder gut gehen und laufen. Somatisch hatte sich das Bild ganz erheblich gebessert. Er zeigte nun auch wieder vielseitigere Interessen.

Nachuntersuchung nach etwa 16 Monaten zeigte gutes Allgemeinbefinden, nur etwas schwache Reflexe an den unteren Gliedmaßen, keine faßbaren Sensibilitätsstörungen, auch werden Mißempfindungen nicht mehr angegeben.

Mimischer Ausdruck bereits vorhanden, er ist auch jetzt beweglich, kein Tremor, psychisch zugewandt, guter Kontakt, Denken geordnet, keine Verlangsamung, Kritik und Urteilsbildung gut, keine Merk- oder Erinnerungsstörungen. Keine vorzeitige Ermüdbarkeit. Patient ist nur etwas still, gedrückt, besinnlich, keiner Emotionswallungen fähig. Auf Befragen wird dies auch von der Mutter bestätigt, die meint, in dieser Hinsicht sei er doch noch nicht so wie früher.

Nach einer schriftlichen Mitteilung nach mehr als 2 Jahren soll Patient wieder ganz hergestellt gewesen sein, er hat auch sein Abitur nun mit gutem Erfolg abgelegt.

Zusammenfassung

In Beobachtung 1 war es bei der jugendlichen Patientin nach unkontrollierter, offenbar länger anhaltender Kalomelmedikation erst zu unklaren Durchfällen, die für Ruhr gehalten wurden, dann zu psychischen und neurologischen Auffälligkeiten gekommen. Die Patientin wurde eigenartig still, schreckhaft, offenbar auch delirant, was auch Anlaß zur neurologischen Untersuchung gegeben hatte. Dabei wurde ein choreaähnliches Krankheitsbild mit psychischen Befunden, wie wir sie sowohl bei der Chorea als auch gelegentlich bei der Feuerschen Erkrankung finden können, festgestellt. Auch bestand ein erythromelalgieartiges Bild mit starker Cyanose der Unterarme, der Hände, der Unterschenkel und der Füße. Die leichte mimische Starre und der Tremor wiesen auf eine Mitbeteiligung des Striatums, eventuell auch der Substantia nigra hin. Demnach hat sich der allergische Prozeß vorwiegend in diesen Gebieten abgespielt, wobei natürlich auch nicht eine Mitbeteiligung des gesamten Zentralorganes ausgeschlossen werden kann. Nach mehr als einem Jahr war es dann zu einer recht befriedigenden Remission im Krankheitsgeschehen gekommen, die neurologischen Auffälligkeiten waren bis auf geringe Restzeichen geschwunden, psychisch war die Patientin noch etwas gedrückt, verlangsamt und noch etwas unsicher verschämt, doch war sie so weit wieder hergestellt, daß sie ohne Schwierigkeiten jetzt ihrer weiteren Berufsausbildung nachgehen konnte.

Somit war es zu einer recht guten Remission gekommen, nach einem weiteren Jahr waren an der Jugendlichen keine Auffälligkeiten mehr feststellbar.

In Beobachtung 2 hatte der Jugendliche unter Vernachlässigung aller Vorsichtsmaßnahmen längere Zeit mit metallischem Quecksilber gespielt, bis er durch seine Verhaltensweise in der Schule versagte und schließlich sogar eine beginnende Hebephrenie angenommen worden ist. Als nun neurologische Erscheinungen, Nackensteifigkeit, Schwäche in den Beinen und Brechreiz auftraten, erkannte man die wahre Ursache des Leidens. Bei diesem Kranken haben wohl neben allergischen cerebralen Störungen auch allergische meningeale Reizerscheinungen und ein, zwar nicht allzuschweres, aber doch deutliches Guillain-Barreesches Syndrom bestanden. Gerade das letztere Syndrom bestärkt mich in der Annahme einer allergisch-hyperergischen Reaktion des Nervensystems auf Quecksilberschädigung (KÄMMERER). Die in diesem Fall beobachtete psychische Symptomatik läßt an Schädigungen in der Nähe des III. Ventrikels denken. Auch bei diesem Jungen war es zur allmählichen Rückbildung und nach mehr als 2 Jahren zum völligen Verschwinden der Krankheitsscheinungen gekommen.

Die beiden Beobachtungen zeigen, daß nach länger dauernder Zufuhr kleiner Quecksilbermengen auch am Zentralnervensystem und dessen Hüllen Schädigungen auftreten können, die sich durch neurologische Befunde und ein organisches Psychosyndrom manifestieren. Es ist wohl als ausreichend gesichert anzunehmen, daß die Ursache dieser Krankheitbilder allergische oder hyperergische Prozesse im Gehirn und an dessen Häuten sind, daß also das Zentralorgan auch Schockorgan sein kann. Die Prozesse haben eine durchaus günstige Prognose, sie klingen fast restlos ab, doch muß wegen der allergischen Genese vor späteren Quecksilbermedikationen gewarnt werden.

Literatur

FRANCONI, G.: Zit. nach G. SCHALTENBRAND. — KÄMMERER, H.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. VI/I, S. 338ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954. — KLEIN, M.: Med. Klin. 1951, 103. — SCHALTENBRAND, G.: Die Nervenkrankheiten. Stuttgart: Georg Thieme 1951.

Dr. W. NEUGEBAUER, Landesversorgungsamt Münster i. Westf.
Engelstraße 23—25, Postfach 798

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. G. E. STÖRRING)

Schizoform Psychose durch Preludin?

Von

HANS GRAHMANN

(Eingegangen am 4. August 1958)

Preludin (2-phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxazinhydrochlorid), als zentrales Stimulans entwickelt, wird auch zur Behandlung gewisser Formen der Fettsucht verwendet (BERNEIKE, SAUR). Seine chemischen und pharmakologischen Eigenschaften sind von THOMAE und WICK geprüft worden. Hinsichtlich seiner Wirkungen auf die Psyche wird es mit den primären und sekundären Aminen (Benzedrin, Pervitin) verglichen. Man sagt dem Preludin aber nach, daß es milder wirke und weniger aufputsche. Nach SPIEGELBERG und PETRILOWITSCH beeinflußt es am stärksten den vitalen Antrieb, während seine Wirkung auf die Stimmung als sekundäre Folge der Antriebsvermehrung und der Ermüdungshemmung angesehen wird. Die Gesamtwirkung des Mittels wird überwiegend günstig beurteilt. Es beseitigt Müdigkeitsgefühle, wirkt anregend und aufmunternd, ruft heitere Beschwingtheit hervor und lockert auf. Ob das Mittel aber eine echte Leistungssteigerung hervorzubringen vermag, bleibt fraglich. Wahrscheinlicher ist, daß wie beim Pervitin nur die Leistungsgrenze durch einen Rückgriff auf physiologische Reserven hinausgerückt wird. Unerwünschte vegetative Nebenwirkungen treten zurück. Schlaflosigkeit, leichte Benommenheit und innere Unruhe können auftreten, von einem gewissen enthemmenden Effekt wird gesprochen, der allerdings wesentlich schwächer ist als bei Pervitin. Mehrere von uns mit Preludin behandelte Patienten geben einen euphorisierenden Effekt an, der sich auch am Verhalten der Kranken erkennen ließ.

Über 2 Fälle von Gewöhnung hat PETRILOWITSCH berichtet, und STÖCKER beschreibt einen Fall von Preludinsucht. Die Kranke verstarb unter ungeklärten Umständen. Bei der Sektion fanden sich unter anderem eine massive Hirnschwellung und Capillarwandschäden, die einen zentralen Tod herbeigeführt hatten. Die Verordnung des Mittels an leistungsschwache und zu Mittelmißbrauch neigende Persönlichkeiten ist sicher nicht unbedenklich.

Eine echte Psychose, vermutlich hervorgerufen durch Überdosierung von Preludin (1400 Tabletten in 12 Wochen!), hat BETHELL gesehen und anfangs für eine Schizophrenie gehalten. Die Kranke, eine primär

psychopathische Persönlichkeit, wurde schlaflos, ängstlich, mißtrauisch und glaubte schließlich, der Fußboden sei magnetisiert und ihre Schmuckstücke ständen unter Strom. Über ein deprimatives Nachstadium klang die Geistesstörung vollständig ab. Die nachfolgend beschriebene akute Psychose dürfte unseres Erachtens ebenfalls durch Intoxikation mit Preludin hervorgerufen worden sein.

Krankengeschichte. Friedrich K., geb. 1926, Verwaltungsbeamter. Klinische Beobachtung vom 11. 5. bis 26. 6. 55. Der Patient stammt aus niedersächsischer Bauernfamilie. Keine Belastung mit Nerven- und Geisteskrankheiten. Mittelschule. Wehrdienst. Nach dem Kriege Laufbahn als Verwaltungsbeamter. Inspektorenprüfung. Sein Vorgesetzter schildert ihn als ordentlichen, fleißigen, höflichen Menschen, dessen starker Ehrgeiz, Eifer und Pflichtbewußtsein jedoch nicht ausreichten, um gewisse intellektuelle Mängel auszugleichen. Man zögerte deshalb, ihm eine plamäßige Stelle zuzuweisen, versetzte ihn häufig, so daß er sich nirgends befriedigend einarbeiten konnte und ständig von Frau und Kind getrennt leben mußte. Wenige Tage nach einem kurzen Urlaub fiel K. im Amt durch sein merkwürdig abwesendes Verhalten auf. Er stellte die Arbeit ein, saß untätig am Schreibtisch, trommelte plötzlich an die Tür zum Dienstzimmer eines höheren Vorgesetzten und verblüffte die Kollegen mit eigenartigen Fragen: „Sind Sie Offizier gewesen? ... können Sie fechten?“ Seine Zimmerwirtin überraschte er mit der Behauptung, das Essen enthalte Gift.

Bei der Aufnahme in die Klinik war er vollständig orientiert und machte einen hellwachen, leicht gespannten, mißtrauischen, verhalten erregten Eindruck. Zögernd berichtete er, er habe eine große Dummheit gemacht, die man ihm „in Bonn“ übel vermerkt habe. Sein Vorgesetzter habe festgestellt, daß er so blaß ausschehe. Das röhre wohl daher, daß er innerhalb weniger Tage einen ganzen Stapel Gesetzbücher durchgearbeitet habe und nicht zum Schlafen gekommen sei. Auf seiner Dienststelle sei ihm jetzt manches klargeworden. Es beständen größere Zusammenhänge. In den Briefen sei viel verschlüsselt. Von seiner Wirtin habe er ein Buch über die Logen geliehen, die die verschiedenen Glaubensrichtungen verbinden und die ganze Welt beherrschen. Er selbst sei noch nicht direkt in der Loge, erhalte aber Anweisungen von ihr. Wunderbare Dinge. Die Organisation sei großartig. Sie umfasse alles. Seitdem er zu hören verstehe, sei ihm das jetzt klargeworden. Er wisse erst jetzt, was gemeint sei. Der Sinn sei viel tiefer. Früher habe er keine Ahnung gehabt, worum es wirklich gehe. Er erhalte Anordnungen und Befehle. Das seien doch erstaunliche Dinge. Anfangs sei er ängstlich und befangen gewesen, weil alles so neu und fremd war. Jetzt, da er die größeren Zusammenhänge überblickte, sei er froh, daß er es erleben dürfe.

Die körperliche Untersuchung ergab, daß es sich um einen 174 cm langen und 99 kg schweren Mann handelte, der allgemein feist wirkte, ohne daß sich ein bestimmter Fettsuchttyp feststellen ließ. Bis auf eine Erhöhung des Blutdruckes auf 175/100, der bald auf 130/85 zurückging, ergab die internistische Untersuchung nichts Auffälliges. Die Pulsfrequenz schwankte zwischen 70 und 80 Schlägen je Minute. Es bestanden Acrocyanose und etwas verlängerter Dermographismus. Der neurologische Befund entsprach der Norm. Blutbild, Urin, Blutaenkungsgeschwindigkeit normal. Wa.R. negativ. Regelrechtes Elektroenzephalogramm.

Wenige Stunden nach der Aufnahme in die Klinik hatten sich Unruhe und Gespanntheit des Kranken wesentlich gesteigert. Mit weit aufgerissenen, angstverfüllten Augen unstet um sich blickend, saß er aufrecht im Bett und forderte mit bebender Stimme, man solle sofort seinen Vorgesetzten holen. Es war indessen nicht möglich, Näheres von ihm zu erfahren. Eine Exploration des hochgradig

erregten und offenbar durch inneres Erleben gefesselten Kranken ließ sich nicht durchführen. Sehr eindrucksvoll war die Stimmung: Todesangst, Grauen und Ratlosigkeit verbanden sich mit ekstatischer Verzückung und Erleuchtung. Nach einer schlaflosen Nacht war der Kranke am Tage nach der Aufnahme schon wesentlich ruhiger, machte aber noch immer einen ängstlichen und gespannten Eindruck. Am dritten Tage der Beobachtung waren psychotische Erscheinungen nicht mehr zu bemerken. K. hatte volle Krankheitseinsicht und erklärte, er habe während seines Urlaubes einen Arzt aufgesucht, der ihm zur Abmagerung 40 Tabletten Preludin verschrieb. (Diese Menge ist durch Rezepte belegt.) K. sollte täglich 2mal $\frac{1}{2}$ bis 2mal 1 Tablette nehmen. Er verbrauchte aber in einer Woche alle 40 Tabletten, die er 2 Tage lang nach Vorschrift, dann in steigenden Mengen einnahm, „damit es auch anschlägt“. Über die Wirkung des Präparates berichtet er wörtlich: „Mir kam es so vor, als ob ich körperlich und geistig furchtbar rege wurde. Ich wurde temperamentvoller, strotzte von Plänen, und mir fielen allerlei Verbesserungen im Amt ein. Ich dachte mir, ‚das könnte man so machen, und das könnte man so machen‘. Ich war schneller im Denken als es meiner Art entspricht. Der Appetit ließ nach. Ich konnte schwer einschlafen und wachte viel zu früh wieder auf. Wenn die Wirkung der Tabletten nachließ, war ich abgeschlagen. Wie gelähmt. Meine Glieder waren bleischwer. Auch geistig war eine große Müdigkeit zu spüren. Ich nahm dann wieder Tabletten. Dann wurde ich aufgepulvert und unruhig. Die Gedanken, die mir durch den Kopf gingen, ganz schnelle Gedankenflüge, konnte ich gar nicht so schnell verarbeiten. Die normale Harmonie zwischen dem Denken und der Ausführung war gestört. Durch das viele Denken wurde ich geradezu gelähmt und saß schließlich nur noch da und konnte nichts tun. Aber das Denken ging weiter. Ich sah plötzlich ganz klare Zusammenhänge, wo gar keine waren. In meinem Kopf ging alles durcheinander. Was ich so im Amt erlebte und Erinnerungen aus meiner Jugendzeit. Meine Wirtin hatte mir ein Buch über die Freimaurer gegeben, das spukte auch in meinem Kopf herum. Ich muß geglaubt haben, daß ich ganz besondere Fähigkeiten habe und daß ich verfolgt werde. Ich kann mich nicht mehr an alles erinnern, und ich möchte auch gar nichts mehr davon wissen. Es war alles Quatsch und Unsinn und kommt nur durch meine Überreizung durch zu viele Arbeit und vom Preludin.“

Katamnestisch wurde in Erfahrung gebracht, daß K. nach seiner Entlassung aus der Klinik wieder Dienst mache, versetzt wurde und bald wieder überfordert war. Wegen Schlafstörungen und Gereiztheit begab er sich ein Jahr nach der Klinikbehandlung zu einem Nervenarzt. Der Kollege teilte uns nach mehrmonatiger Behandlung des K. mit, daß ein Erschöpfungszustand vorgelegen habe. Für eine Schizophrenie bestehe kein Anhalt.

Ob es sich bei der beschriebenen Psychose ausschließlich um eine „Preludin-Psychose“ gehandelt hat, sei dahingestellt. Der stärkste Einwand gegen diese Diagnose ist die niedrige Dosis von durchschnittlich 5–6 Tabletten täglich. SPIEGELBERG und PETRILOWITSCH haben höhere Dosen ohne wesentliche Nebenwirkungen gegeben. Man wird aber annehmen können, daß hinsichtlich der Verträglichkeit individuelle Unterschiede bestehen. Bei K. kommen außerdem körperliche und psychische Erschöpfung durch chronische Überforderung und Schlafmangel dazu.

Nach den klinischen Erscheinungen einer ohne Bewußtseinstrübung verlaufenden überwiegend paranoiden akuten Psychose bei einem jungen Menschen war zunächst an einen schizophrenen Schub zu denken. Die

kurze Dauer der Erkrankung, das Abklingen ohne nachweisbaren Defekt und die uneingeschränkte Krankheitseinsicht machen diese Diagnose aber nicht sehr wahrscheinlich. Auch spricht dagegen die Primärpersönlichkeit des K., eines behäbigen, umständlichen, pedantischen, selbstgerechten Spießbürgers. Gegen die Manifestierung einer Schizophrenie durch das Medikament lassen sich die gleichen Bedenken erheben. Es ist zwar bekannt, daß Preludin psychotische Symptome akzentuiert (PRETRILOWITSCH). Doch handelt es sich in diesen Fällen immer um Menschen, die schon krank und auffällig waren und es nach Absetzen des Mittels auch blieben.

Am wahrscheinlichsten ist unseres Erachtens eine Intoxikationspsychose. Dafür sprechen der enge zeitliche Zusammenhang zwischen Medikation und Krankheitsbeginn, das schnelle und vollständige Abklingen aller Symptome nach Absetzen des Mittels und vor allem die Selbstschilderung des Kranken. Sie zeigt deutlich, wie durch quantitative Steigerung und schließlich durch qualitative Veränderung der bekannten Wirkungen des Mittels die psychotischen Symptome hervorgingen.

Zunächst kommt es zu der bei allen zentralen Stimulantien bekannten Beschleunigung des Denkablaufs mit Vermehrung von Einfällen und Erleichterung der Assoziationen, die ungewöhnlich leicht erweckbar, aber flüchtig sind und sich bald nicht mehr zu einheitlichen Vorstellungskomplexen vereinigen lassen. Schließlich geht der Zusammenhang völlig verloren, und es treten Phänomene auf, die dem normalen Seelenleben fremd sind: Wahnstimmung, Angst, Ratlosigkeit, Erleuchtungserlebnisse, „Klarsehen“, Beziehungs- und Beeinflussungsideen. ZUTT hat darauf hingewiesen, daß auch die Pervitinpsychosen (STAELIN, DAUBE, WALTER u. a.), abgesehen von den seltenen Dämmerzuständen weitgehend als Steigerung und Kumulierung der Pervitinwirkung zu verstehen sind, die ja dem Preludin grundsätzlich ähnlich ist. In seinen Betrachtungen über die polare Struktur des Bewußtseins hat er auch die Bedeutung der toxicisch bedingten Hypervigilanz für das Auftreten von ängstlichen Erregungen, krankhafter Selbstüberschätzung und Beeinträchtigungserlebnissen herausgestellt. Das gilt auch für unseren Fall, bei dem der pathologische Grenzzustand des überhellen, überweiten Bewußtseins die primäre Störung zu sein scheint, aus der sich der größte Teil der übrigen Erscheinungen ableiten läßt.

Zusammenfassung

Ein 28jähriger gesunder Mann, der sich in einer chronischen Überforderungssituation befindet, erkrankt nach Einnahme von 40 Tabletten Preludin innerhalb einer Woche an einer akuten Psychose, die mit ausgesprochener Hypervigilanz, Angst, Wahnstimmung, „Klarsehen“

und nur locker miteinander zusammenhängenden Verfolgungs- und Beziehungs-ideen einhergeht. Die Geistesstörung klingt nach wenigen Tagen ab, ohne einen Defekt zu hinterlassen. Körperliche Entziehungserscheinungen fehlen. Eine nervenärztliche Untersuchung, die $1\frac{1}{2}$ Jahre nach der Erkrankung erfolgte, konnte keine Anzeichen eines psychotischen Defektes aufdecken.

Literatur

BERNEIKE, K. H.: Med. Klin. 1954, 478. — BETHELL, M. F.: Brit. med. J. 1957 I, 30. — DAUBE, H.: Nervenarzt 15, 20 (1942). — KALUS, F.: Psychiat., Neurol. u. med. Psychol. 2, 109, 138 (1950). — PETRILOWITSCH, N.: Psychiat., Neurol. u. med. Psychol. 7, 303 (1955). — SAUR, H.: Münch. med. Wschr. 1955, 366. — SPIEGELBERG, U.: Nervenarzt 25, 276 (1954). — STAHELIN, J. E.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 173, 598 (1941). — STÖCKER, R.: Arch. Toxikol. 16, 152 (1956). — THOMAE, O., u. H. WICK: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 292, 540 (1954). — WALTHER, R.: Psychiat., Neurol. u. med. Psychol. 3, 165 (1951). — ZUTT, J.: Nervenarzt 16, 145 (1943).

Dr. med. HANS GRAHMANN, Psychiatrische und Nervenklinik der Universität, Kiel, Niemannsweg

Aus dem Chemisch-Physiologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses
St. Georg, Hamburg (Leiter: Dr. phil. F. FRETWURST)

Eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des Kohlenoxydhämoglobins im Blut

Von

F. FRETWURST und K. H. MEINECKE

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. August 1958)

Von den in das Krankenhaus eingewiesenen akuten Vergiftungsfällen nehmen die Schlafmittelintoxikationen zahlenmäßig den ersten Platz ein. Ihnen folgen nach unseren Erfahrungen am hiesigen Krankenhaus die Kohlenoxydvergiftungen, die teils auf Unfälle durch CO-haltige Gase in der Industrie und im Haushalt sowie durch Einatmen von Rauchgasen bei Bränden und bei schlecht funktionierenden, fehlerhaften oder falsch bedienten Heizungsanlagen zurückzuführen sind, teils auf Selbstmordversuchen und, wenn auch wohl nur in seltenen Einzelfällen, auf Mordversuchen beruhen. Es ist von großem Interesse, daß sich, wie RAESTRUP mitteilt, in Deutschland nach dem zweiten Weltkrieg in der Reihenfolge der Selbstmordtodesarten die Leuchtgasvergiftung auf dem zweiten Platz nach dem Erhängen vorgeschoben hat. Jedenfalls sind der schnelle und sichere Nachweis und die quantitative Bestimmung des Kohlenoxydhämoglobins im Blut unerlässlich zur Sicherung der Diagnose und zur Einleitung oder Fortsetzung der Behandlungsmaßnahmen des Arztes.

Die Suche nach einer zuverlässigen Kohlenoxyd-Bestimmung im Blut hat zu einer großen Zahl von Veröffentlichungen geführt. Nach MASSMANN, der in seiner eingehenden und kritischen Arbeit die meisten Methoden anführt, kann die Kohlenoxyd-Bestimmung im Blut nach folgenden Prinzipien ausgeführt werden.

I. Direkte Bestimmung des Kohlenoxydhämoglobins:

1. Methoden, die auf der unterschiedlichen Stabilität des Kohlenoxydhämoglobins und Oxyhämoglobins in Lösungen bei Milieuänderungen beruhen.
2. Kolorimetrische Methoden.
3. Spektrophotometrische Methoden.
4. Spektrometrische Methoden.

II. Bestimmung des Kohlenoxyds nach seiner Abspaltung vom Hämoglobin:

1. Messung seines Volumens.
2. Umsetzung mit Schwermetallen, deren Salzen oder Oxyden.
3. Umsetzung mit Jodpentoxyd.

Von diesen Bestimmungsverfahren erscheinen die unter I, 3 aufgeführten spektralphotometrischen Methoden sowohl wegen ihrer Genauigkeit als auch wegen der schnellen Durchführbarkeit der Messung für das Laboratorium eines Krankenhauses am geeignetsten.

Die älteste zu dieser Gruppe gehörende Methode geht auf HÜFNER (1900, 1902) zurück, der sich die Erkenntnis zunutze machte, daß bei der Messung einer Farbstofflösung durch monochromatisches Licht zweier verschiedener Wellenlängen der Quotient aus den beiden Extinktionen $E_{\lambda_1}/E_{\lambda_2}$ für die Art und Konzentration des Farbstoffes typisch ist. Liegt nun eine Mischung zweier Farbstoffe vor, so muß $E_{\lambda_1}/E_{\lambda_2}$ zwischen den beiden für die reinen Lösungen charakteristischen Quotienten liegen. Da Oxyhämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin einen etwas voneinander verschiedenen Verlauf ihrer Absorptionskurven zeigen, läßt sich also auf diesem Wege eine Bestimmung des Kohlenoxydhämoglobins im Blut vornehmen. Auf diesem Prinzip basieren fast alle später erschienenen spektralphotometrischen Methoden (HEILMEYER; KLENDHOJ, FELDSTEIN und SPRAGUE; OETTEL; LUSZCZAK; SCHWERD; KURZ und WALLER; KAMPEN und KLOUWEN; SEYDEL; HARTMANN; PAUL und THEORELL; SCHWERD und SCHWEMMER,) variiert werden nur die Wellenlängen, der Zusatz von Reduktionsmitteln und die Art der Hämolyse. Indirekte Methoden zur Bestimmung des Kohlenoxydhämoglobins stammen von MAY, HAVEMANN und HARPER. MAY mißt die Extinktion der zu untersuchenden kohlenoxydhaltigen Blutverdünnung direkt und nach Sättigung mit Kohlenoxyd bei $578 \text{ m}\mu$. HAVEMANN ermittelt das Gesamthämoglobin durch Überführung des Hämoglobins, Oxyhämoglobins und Kohlenoxydhämoglobins in Methämoglobin und bestimmt in einer zweiten Probe nach Überführung etwa vorhandenen Methämoglobins in Cyanhämoglobin und nach Reduktion im Spektralbereich von $600-700 \text{ m}\mu$ die Summe von Oxyhämoglobin und Cyan-Methämoglobin. Aus der Differenz beider Messungen ergibt sich der Kohlenoxydhämoglobin-Gehalt. HARPERs Methode beruht darauf, daß Oxyhämoglobin und Hämoglobin sofort durch Kalium-hexacyanoferrat (III) zu Methämoglobin umgesetzt werden, während die Umwandlung des Kohlenoxydhämoglobins in Methämoglobin mehrere Minuten dauert. Hierbei muß jedoch eine Korrektur vorgenommen werden, da sich 20% des Kohlenoxydhämoglobins sofort umsetzen, wodurch die Genauigkeit der Methode selbstverständlich beeinträchtigt wird. Nach WOLFF kann das Oxyhämoglobin durch einen Natriumacetat-Essigsäure-Puffer bei 55° C ausgefällt werden, während das Kohlenoxydhämoglobin in Lösung bleibt und gemessen werden kann.

Infolge der nur geringen Extinktionsdifferenzen zwischen Messungen kohlenoxydfreier und kohlenoxydgesättigter Blutverdünnungen ist die Fehlerbreite leider sehr groß, und es sind unter Umständen Abweichungen bis zu 10% zu erwarten. Hinzu kommt noch, daß manche Eichkurve bei niedrigem Kohlenoxydgehalt einen flachen Verlauf zeigt, wodurch der Nachweis kleiner Kohlenoxydmengen ungenau wird. SCHWERD und SCHWEMMER empfehlen daher nach Überprüfung der neueren Veröffentlichungen, sich nicht mit einer Quotientenmessung zu begnügen sondern mehrere vorzunehmen.,

Diese bisher nicht voll befriedigenden Ergebnisse haben uns veranlaßt, nach einer neuen spektralphotometrischen Kohlenoxydbestimmungsmethode zu suchen, der ein anderes Prinzip zugrunde liegt. Wir gingen dabei von der Überlegung aus, daß Oxyhämoglobin durch Reduktion bei Gegenwart von Natronlauge in Hämochromogen mit völlig abweichendem Absorptionsspektrum übergeführt wird, während das

Spektrum von Kohlenoxydhämaglobinlösungen unter den gleichen Bedingungen praktisch unverändert bleibt. Dieses unterschiedliche Verhalten von Oxyhämaglobin- und Kohlenoxydhämaglobinlösungen ist zwar lange bekannt, hat aber trotz eingehender Untersuchungen von O. SCHMIDT, der darauf ein Verfahren zur spektrographischen Bestimmung des Kohlenoxydhämaglobins gegründet hat, kaum praktische Verwendung gefunden, da die spektrographische Methode umständlich und wohl auch nicht sehr genau ist. Angaben über die Fehlerbreite sind von dem Autor nicht gemacht worden. Wird also beispielsweise eine durch 0,1%iges Ammoniak hämolysierte kohlenoxydhämaglobinfreie Blutverdünnung bei 578 m μ und ein zweites Mal nach Zusatz von Natriumdithionit und Natronlauge bei der gleichen Wellenlänge gemessen, so fällt der Extinktionswert stark ab, weil sich durch Hämostromogenbildung das Absorptionsmaximum ins kurzwellige Gebiet verschoben hat. Die „Restextinktion“ beträgt nur etwa 14% der Anfangsextinktion (z. B. Anfangswert der Extinktion 0,824, Endwert 0,115). Ganz anders liegen die Verhältnisse dagegen, wenn eine mit Kohlenoxyd gesättigte Blutverdünnung gleichartig behandelt wird: Kohlenoxydhämaglobin geht hierbei nicht in Hämostromogen über. Die Extinktionsmessungen vor und nach Zusatz von Natriumdithionit und Natronlauge sind jetzt praktisch identisch, und die „Restextinktion“ beträgt etwa 100% der Anfangsextinktion (z. B. Anfangswert der Extinktion 0,533, Endwert 0,540). Die vorliegenden Verhältnisse werden durch die Absorptionskurven verdeutlicht (Abb. 1 u. 2). Der große Vorteil dieses Verfahrens liegt in der Verwendung nur einer Wellenlänge oder eines Filters sowie in der Größe des Extinktionsabfalls bei kohlenoxydfreiem Blut im Gegensatz zum kohlenoxydgesättigten Blut, das praktisch keine Extinktionsänderung zeigt. Abb. 3 zeigt den kurvenmäßigen Verlauf der „Restextinktion“, ausgedrückt in Prozenten der Anfangsextinktion, zwischen 0 und 100% Kohlenoxydhämaglobin, gemessen mit dem Photometer „Eppendorf“ (Hg-Lampe, Filter 578 m μ). Eine ähnliche Eichkurve haben wir für das Leitz-Elektrophotometer mit Hg-Lampe (Filter 578 m μ) sowie für das Zeiss-Spektralphotometer PM Q2 aufgestellt. Die zugehörigen Eichpunkte sind aus der Tabelle 2 zu entnehmen. Beim Zeiss-Gerät erfolgten die Messungen bei 575 m μ wegen der bei dieser Wellenlänge besseren Einstellmöglichkeit. Einige Vergleichsmessungen mit dem Beckman-Spektralphotometer DU bestätigten die Verwendung der Zeiss-Eichkurve auch für dieses Gerät.

Grundsätzlich wäre nach dem gleichen Meßprinzip auch die Bestimmung der „Restextinktion“ beim Maximum des Hämostromogens (559 m μ) möglich, wobei sich allerdings die Verhältnisse hinsichtlich der „Restextinktion“ von Oxyhämaglobin und Kohlenoxydhämaglobin umkehren würden. Wir haben jedoch nach einigen Versuchen auf diese Möglichkeit verzichtet, weil wegen der Steilheit der Absorp-

tionskurve des Hämochromogens die Meßergebnisse ungenauer werden und außerdem eine stärkere Verdünnung des Blutes erforderlich wäre. Hinzu kommt, daß bei dieser Wellenlänge die mit Quecksilberlampen ausgerüsteten Geräte nicht verwendbar sind.

Obwohl wir festgestellt haben, daß das Lambert-Beersche Gesetz gültig ist, empfehlen wir eine Blutverdünnung von $0,6 \text{ cm}^3$ Blut auf

100 cm^3 0,1%iges Ammoniak. Man kann jedoch auch mit Paraffin überdecktes, geronnenes Blut verwenden, indem man Paraffinöl und Serum abgießt, den Blutkuchen mit einem Glasstab aufröhrt, einige Tropfen hiervon mit 0,1%igem Ammoniak hämolysiert und so weit

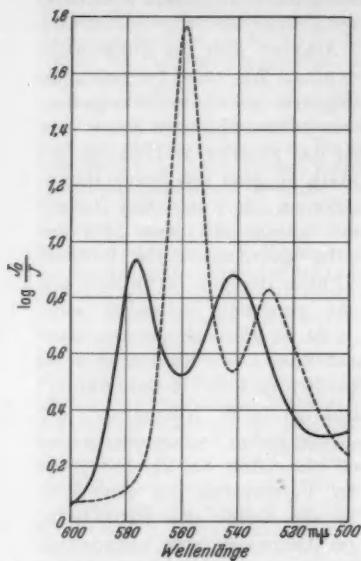


Abb. 1

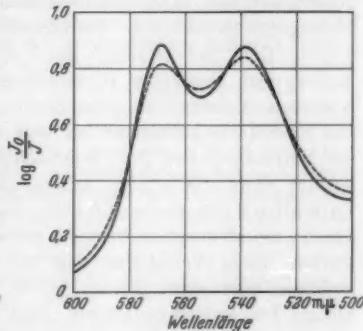


Abb. 2

Abb. 1. Absorptionskurven des kohlenoxydfreien Blutes. — CO-freie Blutlösung vor Reduktion und Natronlaugezusatz. - - - CO-freie Blutlösung nach Reduktion und Natronlaugezusatz

Abb. 2. Absorptionskurven des kohlenoxydgesättigten Blutes. — CO-gesättigte Blutlösung vor Reduktion und Natronlaugezusatz. - - - CO-gesättigte Blutlösung nach Reduktion und Natronlaugezusatz

verdünnt, daß man in 1 cm Schichtdicke etwa auf eine Extinktion von 0,800—1,000 kommt. Als Blutverdünnungsflüssigkeit und zur Hämolysen wird — wie schon oben erwähnt — 0,1%iges wäßriges Ammoniak verwendet, das ein pH garantiert, bei dem weder Trübungen durch Natriumdithionit infolge Abscheidung kolloidalen Schwefels noch eine ins Gewicht fallende Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins (etwa 0,1%) erfolgt (KAMPEN und KLOUWEN). Bei Verwendung des Natriumdithionits ist darauf zu achten, daß es noch wirksam ist. Man kommt bei 10 cm^3 Blutverdünnung mit einer Spatelspitze aus. Die

Umwandlung in Hämochromogen erfolgt durch Zusatz von 0,1 cm³ 30%iger Natronlauge. Höhere Natronlauge-Konzentrationen sind unnötig, während niedrigere nicht ganz ausreichen. Bei sehr exakten Bestimmungen empfiehlt es sich, mit der zweiten Messung etwa 10 min nach Zusatz von Natriumdithionit und Natronlauge zu warten, da sich in den ersten Minuten die Extinktion geringfügig ändert. Nach 10 min bleibt der Wert jedoch konstant. Die kohlenoxydgesättigten Blutverdünnungen werden durch viertelstündiges, mäßiges Einleiten von aus Ameisensäure und Schwefelsäure hergestelltem, reinen Kohlenoxyd oder Leuchtgas, das mit Natronlauge und Wasser gewaschen wurde, erhalten. Man kommt in beiden Fällen praktisch zu den gleichen Ergebnissen.

Zur Aufstellung der Eichkurven ist zu bemerken, daß nur optische Mischungen von kohlenoxydfreien und kohlenoxydgesättigten Blutverdünnungen verwendet werden dürfen, weil z. B. beim Vermischen von gleichen Teilen kohlenoxydfreier und kohlenoxydgesättigter Blutverdünnungen infolge Umsetzung des im Ammoniak gelösten Kohlenoxyds mit Oxyhämaglobin höhere Werte als 50% erhalten würden. Um also z. B. den Wert der „Restextinktion“ für 50% Kohlenoxydhämaglobin zu bestimmen, werden je eine 0,5 cm-Küvette kohlenoxydfreie und kohlenoxydgesättigte Blutverdünnung hintereinandergestellt. In analoger Weise kann bei anderen Konzentrationen verfahren werden. Einfacher noch kann aus den 0%-Kohlenoxydhämaglobin-Extinktionswerten und den 100%-Kohlenoxydhämaglobin-Extinktionswerten jeder beliebige „Restextinktionswert“ errechnet werden, indem man die Teilextinktionen anteilmäßig zusammenrechnet.

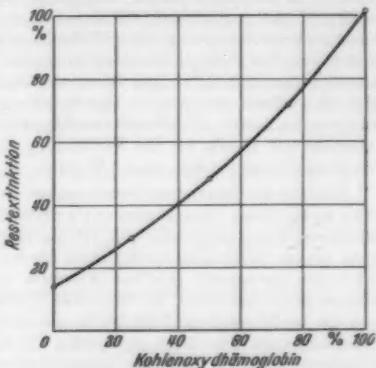


Abb. 3. Eichkurve für das Photometer „Eppendorf“, Filter 578 m μ , 1 cm Schicht

Methodischer Teil

Reagentien: 0,1%iges Ammoniak, Natriumdithionit, 30%ige Natronlauge.

Photometer: Geeignet sind Spektralphotometer wie Zeiss PM Q2 und Beckman DU (575 m μ) oder auch Filter-Elektrophotometer (578 m μ), sofern sie mit Quecksilberlicht arbeiten wie das Photometer „Eppendorf“ und Leitz-Elektrophotometer mit Hg-Lampe. Die Lösungen können in gewöhnliche 1 cm-Glasküvetten gefüllt werden.

Ausführung der Kohlenoxydbestimmung

0,6 cm³ frisches Blut oder Citratblut werden mit 100 cm³ 0,1%igem Ammoniak verdünnt. Bei der Blutentnahme aus dem Ohrläppchen pipettiert man 0,06 cm³ Blut in 10 cm³ 0,1%iges Ammoniak. Fluoridblut kann nicht verwendet werden. Auch geronnenes Blut, das unter reinem Paraffinöl entnommen wurde, wie es zweckmäßigerweise meist von den Aufnahmestationen des Krankenhauses eingeschickt wird, ist geeignet. Öl und Serum werden abgegossen und durch Nachspülen mit wenig destilliertem Wasser das restliche Paraffinöl entfernt. Dann wird der Blutkuchen mit einem Glasstab aufgerührt und einige Tropfen davon in ein Reagensglas überführt, die anschließend mit 0,1%igem Ammoniak verdünnt werden. Die Gerinnsel setzen sich schnell ab, die klar hämolysierte Blutlösung wird in ein neues Reagensglas abgegossen und weiter mit 0,1%igem Ammoniak verdünnt, bis die gewünschte Konzentration, d. h. eine Extinktion von 0,800 bis 1,000 bei 1 cm Schicht und einer Wellenlänge von 575 m μ bei Spektralphotometern und 578 m μ bei Filterphotometern erreicht ist. Gelegentliche, bei älteren Leichenbluten auftretende Trübungen lassen sich durch kurzes Zentrifugieren beseitigen. Hat man einmal eine richtige Blutverdünnung hergestellt, empfiehlt es sich, ein Reagensglas damit zu füllen und verschlossen aufzubewahren, das dann bei späteren Analysen als Anhalt für die Verdünnung dienen kann. Die Haltbarkeit dieser Vergleichslösung beträgt etwa 3 Wochen.

Nach 15 sec dauerndem Umschwenken im Erlenmeyerkolben zur Überführung etwa vorhandenen Hämoglobins in Oxyhämoglobin erfolgt die Messung der fertigen Blutverdünnung gegen eine mit 0,1%igem Ammoniak gefüllte Küvette. Sollen ganz exakte Messungen durchgeführt werden, müssen vorher die beiden nur mit 0,1%igem Ammoniak gefüllten Küvetten gegeneinander gemessen werden, um Extinktionsunterschiede der Küvetten später als Korrekturen bei den Messungen zu berücksichtigen. Bei Nullpunktgeräten, wie z. B. beim Leitz-Elektrophotometer, ist dies nicht notwendig, da hier bereits bei der Einstellung der Empfindlichkeit die Küvetten gegeneinander kompensiert werden. Die Wellenlängeneinstellung beim Spektralphotometer muß sehr genau vorgenommen und häufiger kontrolliert werden, was sofort einleuchtet, wenn man sich den steilen Anstieg der Absorptionskurven vor Reduktion und Zusatz von Natronlauge vergewißtigt. Eine Nacheichung der Skala ist bei allen Spektralphotometern — wie schon eingangs erwähnt — unbedingt notwendig. Alle neueren Geräte besitzen Wellenlängeneichvorrichtungen. Meist kann man auf eine Quecksilberlampe verzichten und direkt mit der eingebauten Wasserstofflampe die Eichung vornehmen. Die sonst zwar weniger universellen Filter-Photometer, die mit Quecksilberlicht arbeiten, haben hier den Vorteil der absolut konstanten Wellenlänge. Dabei darf nicht übersehen werden, daß etwa das Filter 578 m μ des Photometers „Eppendorf“ zu anderen Eichwerten führt als das aus einer anderen Fertigung stammende Filter 578 m μ des Leitz-Elektrophotometers.

Nach der ersten Messung (A) werden 10 cm³ der gleichen Blutverdünnung in ein neues Reagensglas pipettiert, mit einer Spatelspitze Natriumdithionit (etwa 20—30 mg) und nach kurzem Durchmischen mit 0,1 cm³ 30%iger Natronlauge versetzt. Durch mehrmaliges Kippen wird erneut durchgemischt. Nach 10 min erfolgt die zweite Messung (B), nachdem sich inzwischen eine konstante Extinktion eingestellt hat. Bei sehr eiligen Messungen kann ohne großen Fehler die zweite Messung nach 2—3 min vorgenommen werden. Aus den beiden Meßwerten (A und B) wird nun die sog. „Restextinktion“ in Prozenten des Anfangswertes nach der Formel $(B/A) \cdot 100$ berechnet.

Zur Aufstellung der Eichkurve werden Blutverdünnungen aus dem Blut von Nichtrauchern hergestellt und die Messungen — wie vorstehend angegeben —

durchgeführt. Anschließend werden die gleichen Blutverdünnungen durch 15 min dauerndes Einleiten mit gewaschenem Leuchtgas oder reinem Kohlenoxyd gesättigt. Nach den in gleicher Weise erfolgten Messungen lassen sich nun die „Restextinktionen“ errechnen. Die Zwischenwerte können durch sog. optische Mischungen ermittelt werden. Um z. B. den Wert für 50% Kohlenoxydhämaglobin zu erhalten, werden statt einer 1 cm-Küvette zwei 0,5 cm-Küvetten hintereinander gestellt, von denen die eine mit der kohlenoxydfreien und die andere mit der kohlenoxydgesättigten Blutverdünnung gefüllt wird. Wir haben jedoch festgestellt, daß auf die Messung der Zwischenwerte verzichtet werden kann, indem aus den einzelnen Meßwerten für 0% Kohlenoxydhämaglobin und 100% Kohlenoxydhämaglobin alle Zwischenwerte berechnet werden. Im Fall des 50% Kohlenoxydhämaglobin-Wertes werden die halben Einzel-Extinktionen von der kohlenoxydfreien und der kohlenoxydgesättigten Blutverdünnung vor Reduktion und Natronlaugezusatz sowie die entsprechenden Werte nach Reagentienzusatz addiert. Aus diesen beiden Werten wird in üblicher Weise die „Restextinktion“ errechnet, die ebenso wie die Werte für 0% Kohlenoxydhämaglobin und 100% Kohlenoxydhämaglobin in ein Diagramm eingetragen werden. Hierfür sei das folgende schematische Beispiel angeführt (Tabelle 1),

Tabelle 1. Beispiel zur Berechnung der Zwischenwerte für die Eichkurve

Kohlenoxydhämaglobin-Konzentration %	Extinktion vor Reduktion und Natronlauge-Zusatz	Extinktion nach Reduktion und Natronlauge-Zusatz	„Restextinktion“ %
0	0,824 (A)	0,115 (B)	14,0
100	0,533 (C)	0,540 (D)	101,2
25	$\frac{3A}{4} + \frac{C}{4} = 0,751$	$\frac{3B}{4} + \frac{D}{4} = 0,221$	29,4
50	$\frac{A}{2} + \frac{C}{2} = 0,679$	$\frac{B}{2} + \frac{D}{2} = 0,328$	48,3
75	$\frac{A}{4} + \frac{3C}{4} = 0,606$	$\frac{B}{4} + \frac{3D}{4} = 0,434$	71,6

In der Tabelle 2 sind für die von uns benutzten Photometer die Mittelwerte der „Restextinktion“ für 0, 25, 50, 75 und 100% Kohlenoxydhämaglobin sowie die mittleren Fehler der Einzelmessung und der Mittelwerte angegeben.

Praktische Ergebnisse

Abschließend seien noch einige Ergebnisse mitgeteilt, die wir bei Untersuchungen von Leichenblut verschiedener Herkunft erhalten haben. In einigen Veröffentlichungen (WACHHOLZ; FRANKE; OLSEN) wurde behauptet, daß der Kohlenoxydgehalt der verschiedenen Organe Kohlenoxydvergifteter zum Teil sehr unterschiedlich sei, während nach anderen Angaben eine gleichmäßige Verteilung des Kohlenoxydhämaglobins im Körper anzunehmen ist. Nachdem wir in einer größeren Anzahl verschiedener kohlenoxydfreier Leichenblutproben (Herz- und

Tabelle 2

Photometer	Wellenlänge	Kohlenoxydhämaglobin				
		0 %	25 %	50 %	75 %	100 %
„Eppendorf“	Filter 578 m μ					
Anzahl der untersuchten Fälle		42				
Mittelwert		13,95	29,5	48,3	71,7	30 101,39
Mittlerer Fehler der Einzelmessung		0,48				0,57
Mittlerer Fehler des Mittelwertes		0,07				0,10
Leitz-Elektrophotometer	Filter 578 m μ					
Anzahl der untersuchten Fälle		5				
Mittelwert		16,32	31,7	50,1	72,7	5 100,98
Mittlerer Fehler der Einzelmessung		0,42				0,67
Mittlerer Fehler des Mittelwertes		0,19				0,30
Zeiss-Spektralphotometer PMQ 2	575 m μ					
Anzahl der untersuchten Fälle		8				
Mittelwert		18,66	35,0	53,2	73,6	8 96,66
Mittlerer Fehler der Einzelmessung		0,79				0,97
Mittlerer Fehler des Mittelwertes		0,28				0,34

Tabelle 3

Name	% Kohlenoxydhämaglobin					
	Linke Herz- kammer	Rechte Herz- kammer	Oberschen- kelvene	Milz	Leber	Hirnsinus
W. K.	49	48	47	49	50	47
F. M.	71	70	70	72	73	74
F. K.	72	68	70	68	69	71
F. W.	64	61	60	70	64	59
H. L.	70	74	73	75	76	76
A. R.	65	66	61	64	65	63
E. H.	66	62	65	64	61	62
C. K.	52	47	46	49	49	48
G. B.	67	68	67	71	71	70
C. R.	66	67	65	70	69	62

Venenblut) festgestellt hatten, daß der Mittelwert der „Restextinktionen“ bei 13,8% (Photometer Eppendorf) liegt und infolgedessen keine Kohlenoxydhämaglobin vortäuschenden Befunde erhalten wurden, haben wir in 10 Fällen von tödlich verlaufenen Kohlenoxydvergiftungen den Kohlenoxydgehalt von Blutproben aus der linken und rechten Herzkammer,

der Venen, der Milz, der Leber und des Hirnsinus bestimmt. Die Ergebnisse, die in Tabelle 3 angeführt sind, zeigen eine fast gleichmäßige, in Einzelfällen nur geringfügig abweichende Verteilung des Kohlenoxydhämaglobins im Körper, die auch zu erwarten war.

Die geringen und völlig unregelmäßigen Schwankungen der Kohlenoxydhämaglobinwerte in den einzelnen zusammengehörenden Blutproben beruhen nach unserer Ansicht wahrscheinlich darauf, daß das Blut meistens einige Tage alt und möglicherweise schon mit Luft in Berührung gekommen war. Selbst bei älteren kohlenoxydhalogenen Leichenbluten konnten spektroskopisch keine Zersetzungspprodukte der Blutfarbstoffe nachgewiesen werden. Untersuchungen mit Tierblut liegen

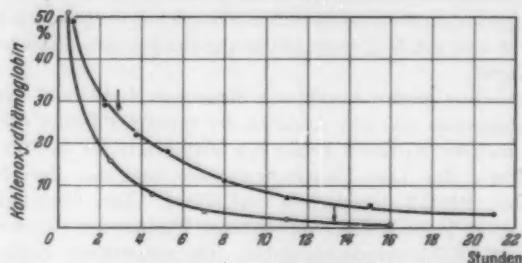


Abb. 4. Abfall der Kohlenoxydhämaglobin-Konzentration im Blut in Abhängigkeit von der Zeit. ↓ Ende der Sauerstoffbeatmung

nicht vor, abgesehen von einem Fall, in welchem eine Frau zusammen mit ihrer Katze tot aufgefunden wurde. Die Bestimmung des Kohlenoxydhämaglobins ergab bei der Frau 67% und bei der Katze 66%.

Zur Beurteilung der Frage, nach welcher Zeit bei überlebenden Kohlenoxydvergifteten eine Bestimmung des Kohlenoxydhämaglobingehaltes im Blut noch sinnvoll ist, wurden bei 2 Patienten die Ausscheidungskurven bestimmt. Das Diagramm (Abb. 4) zeigt einen annähernd exponentiellen Abfall der Kohlenoxydhämaglobinwerte, der jedoch von der verschiedenen langen Dauer der Sauerstoffbeatmung beeinflußt wird. In dem einen Fall wurde die Sauerstoffbeatmung $\frac{2}{4}$ Std nach der ersten Blutabnahme eingestellt, im anderen erst nach $12\frac{1}{4}$ Std. Im allgemeinen wird man selbst bei schweren Kohlenoxydintoxikationen nach 20 Std kein Kohlenoxydhämaglobin mehr nachweisen können.

Zusammenfassung

Nach kurzer Schilderung der bislang üblichen spektrophotometrischen Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Kohlenoxydhämaglobins im Blut wird eine neue Methode beschrieben, deren Prinzip

darin besteht, daß die Extinktion einer mit 0,1%igem Ammoniak hergestellten Blutverdünnung vor und nach Zusatz von Natrium-dithionit und Natronlauge bei der gleichen Wellenlänge gemessen wird. Am günstigsten erwies sich die Verwendung von monochromatischem Licht der Wellenlänge $575 \text{ m}\mu$ bei Spektralphotometern und $578 \text{ m}\mu$ bei Elektrophotometern mit Quecksilberlampe und Filter, weil in diesem Bereich die Extinktion des Oxyhämoglobins durch Übergang in Hämochromogen sehr stark absinkt, während die Extinktion kohlenoxydgesättigter Blutverdünnungen praktisch unverändert bleibt.

Aus den bei kohlenoxydfreien und mit Kohlenoxyd gesättigten Blutproben erhaltenen Meßergebnissen wurden die „Restextinktionen“ (ausgedrückt in Prozenten der Anfangsextinktion) ermittelt und für die Zwischenkonzentrationen errechnet oder direkt in optischen Mischungen von 0 und 100% kohlenoxydhämoglobinhaligen Blutverdünnungen bestimmt.

Die aus einer großen Anzahl von Messungen erhaltenen Mittelwerte werden zusammen mit den Angaben der mittleren Fehler der Einzelmessung und der mittleren Fehler des Mittelwerts für das Photometer „Eppendorf“, das Leitz-Elektrophotometer und das Zeiss-Spektralphotometer PM Q2 tabellarisch aufgeführt. Die Genauigkeit der Methode liegt je nach dem verwendeten Photometer zwischen $\pm 0,5$ bis $\pm 1,0\%$ Kohlenoxydhämoglobin. Die ermittelten Eichwerte ergeben für alle 3 Geräte eine leicht gekrümmte Kurve.

Im praktischen Teil werden einige Ergebnisse mitgeteilt, die bei den Untersuchungen von aus verschiedenen Körperstellen entnommenen Leichenblutproben Kohlenoxydvergifteter erhalten wurden. Es wurde hierbei festgestellt, daß der Kohlenoxydhämoglobin gehalt von Blutproben aus Herz, Vene, Leber, Milz und Hirnsinus nur innerhalb geringer Grenzen schwankt.

Bei zwei überlebenden Kohlenoxydvergifteten wurden die Ausscheidungskurven durch Bestimmung des Kohlenoxydgehaltes in Abständen von mehreren Stunden bestimmt und festgestellt, daß unter Sauerstoffbeatmung das Kohlenoxydhämoglobin rasch abfällt und nach etwa 20 Std nicht mehr nachzuweisen ist.

Für die Überlassung von Leichenblutproben Kohlenoxydvergifteter sind wir Herrn Dr. NAEVE vom Gerichtlichen Dienst der Hansestadt Hamburg (Prosektor: Obermedizinalrat Dr. REUSS) zu Dank verpflichtet. Herrn Dr. FR. MEYER vom Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. MALORNY) danken wir für die freundliche Hilfe bei den Messungen am Beckman-Spektralphotometer.

Literatur

- FRANKE, W.: Beitr. gerichtl. Med. **18**, 80 (1949). — HARPEE, P. V.: J. Lab. clin. Med. **40**, 634 (1952). — HARTMANN, H.: Ergebn. Physiol. **39**, 413 (1937). — HAVEMANN, R.: Klin. Wschr. **1940**, 1183. — HEILMEYER, L.: Medizinische Spektralphotometrie. Jena: Gustav Fischer 1933. — HÜFNER, G.: Arch. Anat. u. Physiol.

1900, 39. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 48, 87 (1902). — KAMPEN, E. J. VAN, u. H. KLOUWEN: Ned. T. Geneesk. 28, (I) 161 (1954). — KLENDSHØJ, N. C., M. FELDSTEIN and A. L. SPRAGUE: J. biol. Chem. 183, 297 (1950). — KURZ, H., u. H. D. WALLER: Arch. Toxikol. 15, 291 (1954/55). — LUSZCZAK, A.: Zbl. ges. Hyg. 1936, H. 22, 96. — MASSMANN, W.: Z. ges. inn. Med. 11, 293 (1956). — MAY, J.: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 8, 21 (1938). — OETTEL, H.: Klin. Wschr. 1938, 1019. — OLSEN, H.-P.: Inaug.-Diss. Hamburg, Inst. für gerichtl. Med. 1954. — PAUL, K.-G., u. H. THEORELL: Acta physiol. scand. 4, 285 (1942). — RAESTRUP, O.: Lebensversicher. Med. 10, 6 (1958). — SCHMIDT, O.: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 27, 81 (1937). — SCHWERD, W.: Arch. Toxikol. 15, 288 (1954/55). — SCHWERD, W., u. G. SCHWEMMER: Arch. Toxikol. 16, 393 (1956/57). — SEYDEL, F.: Dtsch. Militärarzt 4, 223 (1939). — WACHHOLZ, L.: Vjschr. gerichtl. Med. 3, 205 (1914). — WOLF, E.: Svenska Läk. Tidn. 9, 492 (1941).

Dr. phil. F. FREIWURST, Allgemeines Krankenhaus St. Georg,
Hamburg, Lohmühlenstr. 5

Aus dem Pharmakologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover
(Direktor: Prof. Dr. R. VÖLKER)

Zur Spezifität der Murexid-Reaktion nach HANDORF
auf Barbitursäure-Derivate

Von
H.-H. FREY

(Eingegangen am 16. Dezember 1958)

Bei der Schlafmittelvergiftung spielen heute neben Barbitursäure-Derivaten auch die in den letzten Jahren in die Therapie eingeführten „barbitursäurefreien“ Schlafmittel eine gewisse Rolle. Für den Nachweis des eingenommenen Medikamentes ergeben sich daraus erschwerende Bedingungen, denn die „Nichtbarbiturate“ gehören chemisch den verschiedensten Verbindungsklassen an. Daher erschien es wünschenswert, wenigstens für die wichtigste Gruppe der Schlafmittel, die Barbiturate, eine spezifische Gruppenreaktion zu haben.

Für die Darstellung von Barbituraten und ihren Abbauprodukten auf dem Papierchromatogramm hat sich die von DEININGER (1955) angegebene gesättigte Lösung von Quecksilber(I)-nitrat sehr gut bewährt; sie ist nach eigenen Erfahrungen empfindlicher als der Nachweis im UV-Licht. Diese Hg-Reaktion hat andererseits den Nachteil, daß sie weitgehend unspezifisch ist: Sie wird außer von Barbituraten auch von einer großen Anzahl heterocyclischer und heteroaliphatischer Verbindungen, die >NH- und >C=O-Gruppen enthalten, gegeben. Eine Mitreaktion ist für die folgenden Schlafmittel bekannt: Hydantoin, Glutethimid (Doriden), Methyprylon (Noludar), Persedon (3,3-Diäthyl-2,4-dioxo-tetrahydropyridin), Ethinamat (Valamin) und Carbromal (Adalin). Außer diesen Schlafmitteln reagieren auch Thiouracile, Bemegrid (Eukraton), Phenazon (Antipyrin), Phenylbutazon (Butazolidin) und Sulfonamide (DEININGER 1955, MOHR SCHULZ 1956a u. b, PREUSS u. KOPP 1958, eigene Befunde). — SCHREIBER (1958) hat kürzlich darauf hingewiesen, daß auch die ZWIKKER-BODENDORF-Reaktion nicht spezifisch für Barbiturate ist.

Als Gruppenreaktion für Barbiturate schien uns die 1922 von HAN DORF beschriebene Murexid-Bildung geeignet, da für ihren positiven Ausfall ein intakter Pyrimidin-Ring erforderlich ist.

Für diese Reaktion werden etwa 100 cm³ Urin mit Essigsäure angesäuert und dann einmal mit Äthylacetat oder zweimal mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit einer Messerspitze Aktivkohle geschüttelt, filtriert und auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wird noch auf dem Wasserbad mit einigen Kubikzentimetern Wasser aufgenommen und auf 2 Abdampfschalen verteilt, die

eine Spatelspitze NaCl bzw. BaCl₂ gelöst in 30 cm³ 3% Wasserstoffsperoxyd-Lösung enthalten. Diese Schalen werden im Trockenschrank bei 100° C zur Trockne eingedampft. Bei Gegenwart von Barbitursäure-Derivaten entwickelt sich in einer oder beiden Schalen eine rote Verfärbung (Murexid-Bildung). Gelegentlich tritt diese Verfärbung erst bei weiterem Erhitzen auf 150° C für 30 min auf.

Die Reaktion fällt bei Vergiftungen mit Barbitursäure-Derivaten aller Gruppen (einschließlich Thiobarbiturat) stets positiv aus. Eine Differenzierung einzelner Präparate, wie sie von HANDORF angegeben wurde, oder eine quantitative Aussage ist allerdings nur sehr bedingt möglich.

Wir haben bei einer Reihe der eingangs genannten „barbitursäure-freien“ Schlafmittel und sonstiger Verbindungen besonders mit einem Pyrimidin-Ring im Molekül geprüft, ob sie die beschriebene Murexid-Reaktion nach HANDORF geben. Die Medikamente wurden Hunden in Dosierungen zwischen 50 und 100 mg/kg eingegeben oder injiziert. Nach 4—8 Std wurde Urin entnommen und nach der obigen Vorschrift sauer aufgearbeitet. Eine angedeutete positive Reaktion erhielten wir nur mit Primidon (Mylepsin). Von diesem Antiepileptikum ist bekannt, daß es im Stoffwechsel zu Phenobarbital oxydiert werden kann (BUTLER u. WADDELL 1956); es muß allerdings auch mit einer solchen Oxydation während des Eindampfens in Gegenwart von H₂O₂ gerechnet werden. Die Murexid-Reaktion wurde nicht gegeben von Hydantoinen, Glutarimiden (Glutethimid, Bemegrid), Dioxopiperidin-Derivaten (Methyprylon, Persedon), Ethinamat, Carbromal, Thiouracilen, Antipyretika, Hexamid (3-β-Diäthylaminoethyl-5-phenyl-5-äthyl-2,4,6-trioxohexahydro-pyrimidin), Purinkörpern und Sulfapyrimidin-Derivaten (Aristamid).

Nach diesen Ergebnissen sehen wir die Murexid-Reaktion nach HANDORF als spezifische Gruppenreaktion für Barbitursäure-Derivate beim Nachweis von Schlafmittelvergiftungen an. Die weitere Differenzierung des eingenommenen Präparates kann papierchromatographisch erfolgen. Die Probe gestattet bei positivem Ausfall eine vorläufige Benachrichtigung der einsendenden Klinik innerhalb von wenigen Stunden. Die Durchführung der Reaktion ist so einfach, daß sie auch an Ort und Stelle im Krankenhaus ausgeführt werden kann.

Literatur

BUTLER, T. C., and W. J. WADDELL: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **93**, 544 (1956). — DEININGER, R.: Arzneimittel-Forsch. **5**, 472 (1955). — HANDORF, H.: Z. ges. exp. Med. **28**, 56 (1922). — MONESCHULZ, W.: Mitt. dtach. pharm. Ges. **26**, 117 (1956a). — Arch. Pharm. (Weinheim) **289** (61), 508 (1956b). — PREUSS, F. R., u. R. KOPP: Arzneimittel-Forsch. **8**, 412 (1958). — SCHREIBER, H.: Arch. Toxikol. **17**, 53 (1958).

Priv.-Doz. Dr. H.-H. FREY,
Pharmakologisches Institut der Tierärztlichen Hochschule,
Hannover, Hans-Böckler-Allee 16

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Humboldt-Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. O. PROKOP)

Über die Isolierung reiner Barbiturate im Verlauf der chemisch-toxikologischen Analyse

Von

A. DRESSLER, M. MÜLLER und H. SCHÖNFIELD

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 14. Januar 1959)

Wie leicht einzusehen ist, wird die sichere Identifizierung und quantitative Bestimmung der Barbiturate in der chemisch-toxikologischen Analyse in dem Maße erleichtert, in dem es gelingt, diese Substanzen in reiner Form aus Organen und Körperflüssigkeiten zu isolieren. Aus diesem Grunde haben wir uns besonders mit dieser Isolierung beschäftigt und ein Verfahren ausgearbeitet, mit dem wir bisher gute Ergebnisse erzielen konnten.

Der Arbeitsvorgang setzt sich zusammen aus einem etwas abgewandelten Verfahren nach STAS-OTTO, bei dem wir schon bekannte Durchführungsvorschläge wie die Verwendung von Natrium- oder Ammoniumsulfat miteinander kombiniert haben, sowie aus einer fraktionierten Extraktion mit einem Phosphatpuffer vom p_{H} 7,4. Dadurch wird eine weitere Differenzierung des erhaltenen sauren Ätherextraktes in eine neutrale, stärker saure und schwach saure Fraktion ermöglicht. Die Anregung zu dieser Fraktionierung haben wir durch eine Arbeit von C. STAINIER u. Mitarb. erhalten, die diese Fraktionierung in ähnlicher Form zur Lösung pharmazeutischer Fragestellungen durchgeführt haben.

Obwohl von uns nach dieser Isolierungsmethode bisher relativ wenig Material durchuntersucht wurde, berichten wir schon jetzt darüber, da uns bis heute kein Verfahren bekannt geworden ist, mit dem ähnlich gute Ergebnisse bei der Isolierung reiner Barbiturate aus Organen erzielt wurden*.

Nachfolgend sind die eingesetzten Organmengen und die daraus isolierten Barbituratmengen von 2 Barbituratvergiftungen angegeben. Die angeführten Schmelzpunkte wurden aus den kristallinen Rückstän-

* Auch die nach der Methode von W. PAULUS und O. PRIBILLA erhaltenen kristallinen Rückstände scheinen noch nicht so rein zu sein, daß sie ohne Bedenken zu einer gravimetrischen Bestimmung herangezogen werden können. Da die Schmelzpunkte dieser Rückstände nicht angegeben sind, zitieren wir zur Beurteilung des Reinheitsgrades die genannten Autoren: „Die Rückstände aus der Muskulatur sind neben denen aus Gehirn und Magen auch für den qualitativen Nachweis sehr geeignet, dagegen sind die Rückstände aus Leber und Nieren selten für den qualitativen und quantitativen Nachweis verwendbar.“

den in den Abdampfschälchen ermittelt, die im Verlaufe der fraktionierten Extraktion erhalten wurden. Eine Mikrosublimation wurde zur Schmelzpunktbestimmung nicht durchgeführt.

1. Noctalvergiftung. Aus einer Mischprobe von:

215 g Leber und 90 g Niere, isoliert	13 mg Noctal (Fp. 181° C),
200 g Gehirn, isoliert	8 mg Noctal (Fp. 181° C),
21 g Mageninhalt, isoliert	76 mg Noctal (Fp. 181° C),
135 g Dünndarminhalt, isoliert	232 mg Noctal (Fp. 183,5° C).

Der in der Literatur angegebene Schmelzpunkt für Noctal beträgt 183,5° C.

2. Kalypmonvergiftung. Aus einer Mischprobe von:

135 g Leber und 75 g Niere, isoliert	8 mg Kalypmon (Fp. 115° C),
190 g Gehirn, isoliert	6 mg Kalypmon (Fp. 115° C),
20 g Mageninhalt, isoliert	44 mg Kalypmon (Fp. 115° C),
100 g Dünndarminhalt, isoliert	10 mg Kalypmon (Fp. 116,5° C).

Der in der Literatur angegebene Schmelzpunkt für Kalypmon beträgt 117° C.

Zur weiteren Orientierung über die isolierten Barbituratmengen geben wir noch die Untersuchungsergebnisse einer Dormalonvergiftung (Veronal und Numal) an, bei der in gleicher Weise gearbeitet wurde.

Aus einer Mischprobe von:

80 g Leber und 70 g Niere, isoliert	90 mg Barbiturate,
220 g Gehirn, isoliert	6 mg Barbiturate,
54 g Magen- und 57 g Dünndarminhalt, isoliert	20 mg Barbiturate.

Da auch hier als Trockenrückstände rein weiße kristalline Substanzen erhalten wurden, erscheint uns die Annahme berechtigt, daß auch in diesem Falle eine vergleichbare Reinigung erzielt wurde.

Da Blut noch nicht nach dieser Methode untersucht wurde, werden wir bei der weiteren Überprüfung der Brauchbarkeit dieses Isolierungsverfahrens diese Körperflüssigkeit berücksichtigen.

Modifiziertes Verfahren nach STAS-OTTO

Die zerkleinerten Organe werden mit der 3—4fachen Menge weinsauren Alkohols vermischt und dann mit der zur Bindung des Wassers notwendigen Menge wasserfreien Natriumsulfats versetzt. Man läßt 24 Std stehen, filtriert und wäscht mit Alkohol nach. Für die Aufarbeitung des Filtrates haben wir uns einen Apparat konstruiert, der nach einem von LIEB angegebenen Prinzip arbeitet (Abb. 1).

In den 500 ml Langhalskolben *K* gibt man festes Ammoniumsulfat (auf 100 g Material etwa 15 g) und regelt mit dem Hahn *H*₁ nach Anlegung eines Wasserstrahlvakuumus die Zufuhr des Filtrates *F* in den Kolben so, daß nur eine geringe Menge Filtrat im Kolben zur Verdampfung gelangt. Der Langhalskolben befindet sich in einem Wasserbad von 50—60° C. In etwa 1 Std ist diese Operation meist beendet, und das Vakuum wird aufgehoben. Darauf werden nach der Öffnung des Hahnes *H*₂ 20 ml heißes Wasser in den Kolben gespült, die Apparatur auseinandergenommen und die Rückstände vom Einleitungsrohr mit weiteren 20 ml Wasser in den Kolben gewaschen. Der Langhalskolben wird danach bei waagerechter Stellung des Halses 15 min im Wasserbad

(etwa 100° C) unter öfterem Umschütteln belassen und dann der Inhalt heiß filtriert. Das Filter mit Rückstand wird wieder in den Kolben gegeben und nach Zusatz von je 40 ml heißem Wasser zweimal einige Minuten auf dem Wasserbad digeriert und in das erste Filtrat filtriert.

Das meist gelb gefärbte Filtrat perforieren wir dann etwa 3 Std mit Äther. Der so erhaltene Ätherextrakt ist farblos oder nur schwach gelb und bildet bei der nachfolgenden fraktionierten Extraktion im Schütteltrichter keine Emulsionen.

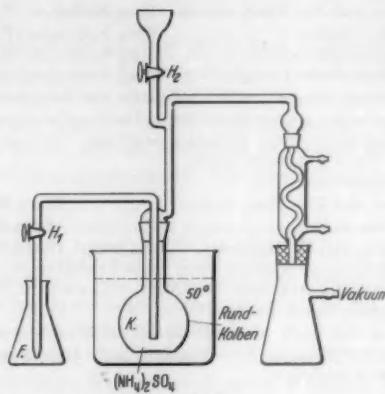


Abb. 1

Die Behandlung des Filtrates im Langhalskolben mit festem Ammoniumsulfat erschien uns aus folgenden Gründen vorteilhaft: Da Ammoniumsulfat ein wirksameres Eiweißfällungsmittel ist als Natriumsulfat, war noch eine weitere durch die Vermischung von wenig Filtrat mit viel Ammoniumsulfat besonders wirksame Ausfällung zu erwarten. Gleichzeitig durchmischen sich die sonst beim STAS-OTTO zu beobachtenden schmierigen Rückstände, die nach unserer Auffassung sicher noch interessierende Substanzen, beispielsweise Barbiturate, zurückhalten, mit festem Ammoniumsulfat. Bei der nachfolgenden Behandlung mit heißem Wasser steht dann durch Herauslösen des Ammoniumsulfates eine wesentlich größere Oberfläche dem Lösungsvermögen des Wassers zur Verfügung.

Die Filtration der in dieser Weise aufgearbeiteten Extrakte ist nach unseren Beobachtungen leicht durchführbar, und auf dem Filter hinterbleiben keine Schmierungen, sondern flockige Rückstände. Zuweilen wurde die Abscheidung eines braunen Öls beobachtet, das sich durch Verwendung von Filterschnitzeln bei der Filtration zurückhalten lässt.

Wie wir weiter bemerken konnten, wirkt sich diese Art der Aufarbeitung auch auf die später bei alkalischer Reaktion erhaltenen Extrakte zum Nachweis von Alkaloiden günstig aus.

Fraktionierte Extraktion

Wie schon eingangs erwähnt wurde, soll durch die fraktionierte Extraktion des im sauren Ätherextrakt befindlichen Substanzgemisches eine Auftrennung in neutrale, stärker saure und schwach saure Stoffe (substituierte Barbitursäuren) erreicht werden. Es galt also, den Ätherextrakt mit einer Pufferlösung zu behandeln, deren p_H -Wert es ermöglicht, die stärker sauren Substanzen zu entfernen unter Zurücklassung der schwach sauer und neutral reagierenden Stoffe. Eine weitere Auftrennung dieser beiden Stoffgruppen kann dann in üblicher Weise durch Sodalösung erfolgen.

Es war zu erwarten, daß eine quantitative Trennung der stärker sauren und schwach sauren Substanzen aus Gründen der Verteilung zwischen 2 Phasen oder durch Salzbildungseffekte nicht ohne gewisse Schwierigkeiten zu erreichen ist. Nach unseren Versuchen erwies sich ein Phosphatpuffer nach SÖRENSEN vom p_H 7,4 für diesen Zweck am geeignetesten.

Um eine Übersicht über die Wirksamkeit der Pufferlösung zu erhalten, haben wir das Verhalten einer Reihe von Substanzen untersucht und die Ergebnisse in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Wir sind dabei so vorgegangen, daß wir die angegebenen Substanzmengen in Äther gelöst vorgelegt und mit dem gleichen Volumen an Pufferlösung ausgeschüttelt haben. Die Pufferlösung wurde dann abgelassen und mit der gleichen Menge Chloroform nachgeschüttelt. Aus dieser Chloroformlösung wurden dann die Substanzen in üblicher Weise papierchromatographisch mit Quecksilber-I-nitrat nachgewiesen und als erste Nachschüttelung bezeichnet. Die abgelassene Pufferlösung wurde dann in gleicher Weise behandelt und ergab die zweite Nachschüttelung usw.

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, lassen sich die untersuchten Substanzen durch Nachschüttelungen wieder aus der Pufferlösung entfernen, und eine quantitative Abtrennung der Barbiturate von den stärker sauren Substanzen ist im Prinzip möglich. Eine Ausnahme bildet das Veronal, bei dem bei quantitativen Bestimmungen eventuell eine Perforation in Erwägung zu ziehen ist.

Bei der praktischen Durchführung der fraktionsierten Extraktion wird der saure Ätherextrakt (etwa 50—60 ml) mit relativ wenig Pufferlösung (15 ml) behandelt. Den p_H -Wert der nach der Ausschüttelung abgetrennten Pufferlösung stellen wir mittels Indikatorpapier fest. Bei

aus Organen erhaltenen Ätherextrakten reagieren die beiden ersten Pufferlösungsanteile stark sauer, so daß bei diesen Ausschüttelungen

Tabelle

Vorgelegte Menge Substanz	1. Nachschüttung	2. Nachschüttung	3. Nachschüttung	4. Nachschüttung
Kalypnon 50 mg	+	+	+	(+)
10 mg	+	+	—	—
1 mg	+	—	—	—
Luminal 50 mg	+	+	(+)	(+)
10 mg	+	+	—	—
1 mg	—	—	—	—
Philodorm (Phanodorm) . . . 50 mg	+	+	(+)	—
10 mg	+	+	—	—
1 mg	+	—	—	—
Dial 50 mg	+	+	+	(+)
10 mg	+	+	(+)	—
1 mg	+	—	—	—
Evipan 50 mg	+	(+)	—	—
10 mg	+	—	—	—
1 mg	(+)	—	—	—
Veronal 50 mg	+	+	+	+
10 mg	+	+	+	+
1 mg	+	+	+	(+)
Prominal 50 mg	+	—	—	—
10 mg	(+)	—	—	—
1 mg	—	—	—	—
Noctal 50 mg	+	+	(+)	—
10 mg	+	(+)	—	—
1 mg	+	—	—	—
Eldoral 50 mg	+	+	+	—
10 mg	+	+	+	—
1 mg	+	+	(+)	—
Diphenylhydantoin 50 mg	+	—	—	—
10 mg	(+)	—	—	—
1 mg	—	—	—	—
Brevinarcon (Äthyl-dimethyl-propyl-thiobarbitursäure) . 50 mg	+	—	—	—
10 mg	—	—	—	—
1 mg	—	—	—	—
Valamin 100 mg	+	—	—	—

Zeichenerklärung: + im Chromatogramm deutlich nachweisbar; (+) im Chromatogramm schwach nachweisbar; — im Chromatogramm nicht nachweisbar.

keine Verluste an Barbituraten zu erwarten sind. Reagiert bei weiterer Behandlung die Pufferlösung neutral oder schwach alkalisch, wird noch einmal mit Pufferlösung nachgeschüttelt, und die beiden vereinigten

Anteile werden zweimal mit Äther nachextrahiert und der Äther in die organische Phase zurückgegeben.

Um eine Kontrolle zu haben, wird der nach dem Ansäuern der vereinigten Pufferlösungen erhaltene Ätherextrakt papierchromatographisch mituntersucht. In dieser Fraktion erscheinen die meisten Abbauprodukte der Barbiturate sowie Salicylsäure und Acetylsalicylsäure.

Nach dieser Abtrennung der stärker sauren Substanzen werden dem Ätherextrakt mit 3%iger Sodalösung die Barbiturate entzogen. Erfahrungsgemäß genügt eine dreimalige Ausschüttelung mit je 20 ml Sodalösung. Aus den vereinigten Sodalösungen werden dann nach dem Ansäuern durch zweimaliges Ausschütteln mit Chloroform die Barbiturate extrahiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wiesen die Rückstände bei den bisher durchgeföhrten Untersuchungen die eingangs angegebenen Reinheitsgrade auf.

Zur Zeit begnügen wir uns damit, die erhaltene Menge durch Wägung festzustellen. Die Frage, ob es vorteilhaft ist, an dieser Stelle noch eine quantitative Bestimmung eventuell mit einer physikalischen Methode durchzuföhrn, kann erst nach einer exakten quantitativen Durcharbeitung des beschriebenen Isolierungsverfahrens entschieden werden und ist das Ziel unserer nächsten Untersuchungen.

Die barbituratfreien Schlafmittel wie Elrodorm (Doriden), Benedorm (Persedon), Valamin und Noludar befinden sich neben Substanzen wie Antipyrin, Phenacetin und Coffein in der neutralen Fraktion, die im Verlaufe der fraktionierten Extraktion erhalten wird. Über den Reinheitsgrad der aus dieser Fraktion isolierbaren Substanzen können von uns noch keine Angaben gemacht werden, da in letzter Zeit kein Untersuchungsmaterial zur Verfügung stand.

Wurden Organe in der üblichen Weise nach STAS-OTTO aufgearbeitet, konnten nach fraktionierter Extraktion keine nahezu schmelzpunktreinen Barbiturate erhalten werden.

Die aus Urinen bei saurer Reaktion erhaltenen Ätherextrakte extrahieren wir schon seit längerer Zeit fraktioniert und können eine erhebliche Erleichterung bei der Beurteilung der erhaltenen Chromatogramme feststellen. Bei den in Urinen zu erwartenden Barbituratmengen ist deren Verschleppung in die Pufferlösung nur selten beobachtet worden. Barbiturate, die aus Urinextrakten in der entsprechenden Fraktion nachgewiesen wurden, waren nicht so rein wie Barbiturate, die bei der Aufarbeitung von Organen nach dem modifizierten STAS-OTTO-Verfahren erhalten wurden. Es konnte aber beobachtet werden, daß die Mikrosublimation erheblich erleichtert war.

Schwer ausschüttelbare Mageninhale behandeln wir nach dem Versetzen mit weinsaurem Alkohol mit viel Natriumsulfat, lassen mindestens 2 Std stehen und filtrieren. Nach Zusatz einiger Gramm festen

Ammonsulfats wird das Filtrat zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit heißem Wasser aufgenommen und filtriert. Dieses Filtrat kann dann ohne Schwierigkeiten extrahiert und mit dem Ätherextrakt die fraktionierte Extraktion durchgeführt werden. Mit dem Rückstand der so erhaltenen Barbituratfraktion können dann die üblichen Identifizierungsreaktionen ausgeführt werden. Die Reaktion nach ZWIKKER besitzt nach der Fraktionierung einen wesentlich größeren Aussagewert.

Zusammenfassung

Es wird ein modifiziertes Verfahren nach STAS-OTTO beschrieben, durch das reinere Organextrakte erhalten werden. Wie gezeigt wird, ermöglicht die Einführung einer fraktionierten Extraktion eine weitere Differenzierung des nach STAS-OTTO bei saurer Reaktion erhaltenen Ätherextraktes. Die Kombination beider Verfahren lieferte bei 2 Fällen tödlicher Barbituratvergiftungen (8 untersuchte Organe) nahezu schmelzpunktreine Barbiturate (Kalypnon und Noctal).

Literatur

LIEB, H.: In ABBERHALDEN, E: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 12/I, S. 1339. Urban & Schwarzenberg 1938. — PAULUS, W., u. O. PRIBILLA: Die Bedeutung des quantitativen Barbituratnachweises in der Muskulatur bei Schlafmittelvergiftung. Samml. Vergiftungsf. 14, 284—287 (1953). — STAINIER, C., CH. LAPIÈRE et Mme. S. DE TIÈGE-ROBINET: Les barbituriques. J. Pharm. Belg. 312—349 (1957).

Dipl.-Chemiker A. DRESSLER, Institut für gerichtliche Medizin der Humboldt-Universität, Berlin N 4, Hannoversche Str. 6

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Humboldt-Universität, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. O. PROKOP)

**Ein papierchromatographischer Nachweis
von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin
(Noludar, Methylpyron)**

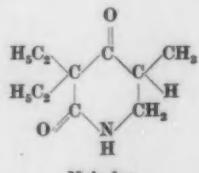
Von

ARNOLD DRESSLER

(Eingegangen am 14. Januar 1959)

Während für den papierchromatographischen Nachweis barbiturat-freier Schlafmittel aus der Piperidinreihe eine Reihe von Anfärbungsmethoden bekanntgeworden ist, machte der Nachweis von Noludar im Chromatogramm einige Schwierigkeiten. Mit Quecksilber-I-nitrat kann keine Anfärbung erhalten werden. Auch die Reaktion nach ZWIKKER ist negativ. Desgleichen kann mit der Kupferpyridinreaktion keine Lokalisierung erreicht werden. Nach MOHRSCHULZ tritt nach der Körpassage die ZWIKKERSche Reaktion manchmal auf, und im Chromatogramm werden Flecke von niedrigen *Rf*-Werten erhalten. Dieser Nachweis erscheint besonders im Hinblick auf mit Quecksilber-I-nitrat anfärbbare Ausscheidungsprodukte des menschlichen Körpers fragwürdig.

Das Ziel dieser Arbeit war, eine Sichtbarmachung von Noludar im Chromatogramm zu erreichen, die hinsichtlich ihrer Spezifität und Empfindlichkeit zufriedenstellt. Als reaktionsfähige Gruppe bot sich die im Molekül vorhandene Ketofunktion an.



Noludar

Da bekannt ist, daß eine Reihe von Ketonen bei der Behandlung mit m-Dinitrobenzol und starkem Alkali Farbreaktionen gibt, wurde das Verhalten von Noludar bei dieser Reaktion untersucht. Als günstigste Arbeitsweise, die noch eine Erkennung von 10 γ Noludar erlaubt, hat sich folgende Behandlung des Chromatogramms bewährt.

Reagentien: 20%ige methanolische Kalilauge, 1%ige Lösung von m-Dinitrobenzol in Methanol.

Durchführung. Das Chromatogramm wird mit methanolischer Kalilauge und anschließend mit der m-Dinitrobenzollösung besprührt. Bei der Trocknung des Chromatogramms im warmen Luftstrom (Föhn) erscheint das Noludar als leuchtend hellrot-violetter Fleck. Zum Unterschied von Störsubstanzen aus biologischem Material, die eine geringe blau-violette Anfärbung geben können, verschwindet der Noludarfleck nach etwa $\frac{1}{2}$ Std. Elrodorm (Doriden), Benedorm (Persedon) und Valamin stören diese Reaktion nicht. Bei der Verwendung des bekannten Lösungsmittelsystems Butanol-Ammoniak und der Papiersorte Schleicher & Schüll 2043 b beträgt der *Rf*-Wert von Noludar 0,9.

Literatur

MOHRSCHULZ, W.: Versuche zur papierchromatographischen Differenzierung von Schlafmittelgiften im Urin. Arch. Pharm. (Weinheim) **289** (61), H. 9/10, 508 (1956).

Dipl.-Chemiker A. DRESSLER, Institut für gerichtliche Medizin der
Humboldt-Universität, Berlin N 4, Hannoversche Str. 6

Hinweise für Autoren

Die in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache abgefaßten Manuskripte werden in Maschinenschrift auf einseitig beschriebenen Blättern saftig erbeten. Der Text ist so kurz wie möglich zu fassen. Am Ende der Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Im Text ist bei der Bezugnahme auf eine andere Arbeit jeweils der betreffende Autorennname zu nennen. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzurichten und nicht zu numerieren; nur wenn verschiedene Arbeiten desselben Autors zitiert werden, ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte I., II bzw. III hinter dem Autorennamen einzufügen. Die gleichen Zahlen stehen dann im Literaturverzeichnis, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit.

Literaturangaben sollen bei Zeitschriftenbeiträgen Autorennamen, Titel der Arbeit, Namen der Zeitschrift, Band-, Seiten- und Jahreszahl entsprechend folgendem Beispiel umfassen: HEUBNER, W., u. W. HERTZSCHE: Über Bromderivate des Pentaerythrins. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 220, 251—254 (1953); Literaturangaben von Büchern sollen den Autorennamen, vollständigen Titel des Buches, gegebenenfalls Auflagenbezeichnung, Seitenzahl, Erscheinungsort, Verlag und Jahreszahl enthalten (z. B. EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 16. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1951). Die Zeitschriftenabkürzungen sind den „World Medical Periodicals“ zu entnehmen. Bei früheren Arbeiten aus unserer Zeitschrift wird gebeten, wie folgt zu zitieren: Bis Bd. 13, Heft 10 (1944): „Fühner-Wielands Slg. Vergift.fälle“; bei Arbeiten aus Bd. 14, Heft 1—8 (1952—1954): „Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol.“; ab Bd. 15, Heft 1 (1954): nur „Arch. Toxikol.“. Bei den zitierten Arbeiten vor 1944 ist vor die Angabe der Band-, Seiten- und Jahreszahl noch die Abteilung (A, B oder C) und die Beitragnummer zu setzen.

Autorennamen und besonders hervorzuhebende Worte, die im Kursivdruck gebracht werden, sind im Manuskript zu unterstreichen. Methodik, Protokolle und weniger wichtige Teile des Textes werden in Kleindruck (Petit) gesetzt.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten eine Fahnenkorrektur. Es wird gebeten, diese sofort durchzusehen und an Herrn Professor Behrens zurückzusenden. In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Abbildungen können in der Regel nicht aufgenommen werden.

Herausgeber und Verlag

Kondensierte Phosphate in Lebensmitteln

Symposion am 5. und 6. April 1957 in Mainz. Mit 34 Textabbildungen. III, 183 Seiten
8°. 1958.

Steif geheftet DM 27.—

Inhaltsübersicht: Eröffnungsansprache. Von K. Lang, Mainz. — Chemie und Nomenklatur der kondensierten Phosphate. Von E. Thilo, Berlin. — Über das Vorkommen kondensierter Phosphate in Lebewesen. Von K. Lohmann, Berlin. — Auf kondensierte Phosphate wirkende Enzyme. Von H. Mattenheimer, Berlin-Dahlem. — Über die Analytik kondensierter Phosphate in Lebensmitteln. Von K. Gassner, Wiesbaden. — Über die Analytik kondensierter Phosphate in Lebensmitteln. Von W. Nielsch, Ludwigshafen. — Die Verwendung von kondensierten Phosphaten in der Fleischwirtschaft. Von R. Grau, Kulmbach. — Über die Wirkung kondensierter Phosphate auf das Aktomyosin-System. Von L. Kotter, München. — Anwendung und Wirkung kondensierter Phosphate in Milcherzeugnissen. Von H. Mair-Waldburg, Kempten/Allgäu. — Über die Verwendung von Polyphosphaten in der Wasseraufbereitung und über die Bekömmlichkeit und Genussfähigkeit phosphatbehandelten Wassers. Von P. Höfer, Berlin. — Verhalten der kondensierten Phosphate im Stoffwechsel. Von K. Lang, Mainz. — Die Pharmakologie der kondensierten Phosphate im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Stoffe als Lebensmittelzusätze. Von H. van Genderen, Utrecht. — Die Beeinflussung des Mineralhaushaltes durch kondensierte Phosphate. Von C. H. Schwietzer, Berlin. — Schlußansprache. Von K. Lang. — Diskussionsbemerkungen zu den Referaten.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Diesem Heft liegt ein Prospekt bei vom Verlag für polizeiliches Fachschrifttum, Lübeck.

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany

